I CLASSICI DELLA MALARIA

COLLANA PUBBLICATA DALLA SCUOLA SUPERIORE DI MALARIOLOGIA

GLI STUDI DI CAMILLO GOLGI SULLA MALARIA

RACCOLTI E ORDINATI

dal Prof. ALDO PERRONCITO †

ORDINARIO DI PATOLOGIA GENERALE NELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA

CASA EDITRICE LUIGI POZZI - ROMA

MCMXXIX - VIII

PREFAZIONE

Gli studi sulla malaria di CAMILLO GOLGI *cominciano a vedere la luce nel 1885. La scoperta del parassita datava da 5 anni. Nel 1880* LAVERAN *aveva descritto nel sangue corpi pigmentati, sferici e semilunari e filamenti mobili che egli considerava come fattori eziologici della malaria.*

Ma la sua affermazione non era stata seguita da nessuna dimostrazione e fino al 1885 egli rimane solo a difendere le proprie vedute senza però aggiungere nessun fatto nuovo, nessuna prova decisiva.

Nel 1885 MARCHIAFAVA *e* CELLI *davano la descrizione di forme nuove che aggiungevano argomenti importantissimi per la natura protozooria di quelle descritte e colla trasmissione da uomo a uomo, mediante iniezione di sangue seguite dal controllo dell'esame microscopico davano la dimostrazione definitiva della natura parassitaria delle febbri malariche.*

Il mistero del ciclo del parassita e della intermittenza delle febbri malariche doveva essere rivelato e dimostrato dalle magistrali ricerche di CAMILLO GOLGI *apparse nel 1885 e negli anni seguenti.*

Dagli studi del GOLGI, *alla descrizione del quale, per quanto riguarda il ciclo nell'organismo umano, ben poco hanno aggiunto gli studi ulteriori, risulta che vi sono tre forme distinte di parassita malarico a ciascuno dei quali corrisponde un tipo di febbre; il ciclo vitale di ciascun parassita si svolge fra un accesso febbrile e il successivo e l'accesso febbrile corrisponde alla sporulazione del parassita e all'invasione di nuovi globuli rossi.*

Egli tracciò per intero il ciclo di due dei parassiti: quello delle terzana e quello della quartana.

La sceverazione del parassita dell'estivo–autunnale è pure dovuta al GOLGI *(la illustrazione del suo ciclo ad altri osservatori).*

Dopo le magistrali descrizioni del parassita, il GOLGI *passava a considerare l'influenza sul parassita della cura specifica dell'infezione stessa colla chinina.*

La grande importanza degli studi del GOLGI *dal punto di vista pratico oltre che dal punto di vista scientifico non può sfuggire quando si pensi che dopo i suoi studi basta esaminare un preparato di sangue malarico non solo per fare la diagnosi dell'infezione, ma per stabilire la forma, il tipo febbrile, il momento del prossimo accesso, il momento in cui si dovrà somministrare il chinino per avviare il malato alla guarigione.*

L'edificio costruito dal GOLGI *resiste all'ingiuria del tempo; molto si è lavorato, molto di nuovo si è trovato sulla infezione malarica, ma i Suoi lavori rimangono interi e resistono a tutte le discussioni.*

Una seconda serie di pubblicazioni sulla malaria riguarda lo speciale rapporto dell'infezione con la coltivazione a risaia e la possibilità di combatterla colla bonifica umana.

I primi studi riguardano le condizioni fisiche dei contadini nelle zone risicole, rilevano le buone condizioni di morbilità che da tutti i dati statistici risultano per i contadini delle zone risicole e mettono in evidenza la possibilità dell'anofelismo senza malaria e la relativa facilità con cui col metodo della bonifica umana può aversi ragione della malaria nelle zone risicole.

L'argomento trattato toccava questioni di grande importanza sociale sfruttate per ragioni politiche; ne avvenne che il GOLGI *fu violentemente attaccato da una parte della stampa quotidiana che lo accusò di aver parlato delle « delizie della risaia », di aver sostenuto che la risaia è « un luogo di villeggiatura », di fare gli interessi dei fittabili della Lomellina.*

Egli era troppo fermo nelle sue idee, troppo sicuro di quanto affermava per piegare sotto la raffica degli attacchi.

La questione della bonifica umana Egli studiava da anni ed aveva fatto studiare dalla sua scuola ottenendo risultati magnifici: e aveva potuto studiare da vicino la risaia e rilevarne gli effetti sull'uomo in confronto delle altre colture irrigue e della palude.

E accadde ciò che accadde di quasi tutte le affermazioni del GOLGI*; nell'ultimo Congresso Internazionale della malaria nell'autunno del 1925 in Roma tutte le sue conclusioni riguardanti risaia e malaria erano ufficialmente ripetute, sanzionate, accettate senza riserva.*

Egli intanto procedeva innanzi nella questione e studiava la carpicultura in risaia.

Di questo gruppo di pubblicazioni si è creduto di riprodurre qui la relazione fatta dal GOLGI *al IV Congresso risicolo internazionale in Vercelli sia perchè in esso sono esposti esperimenti di bonifica umana fatti dagli allievi e dallo stesso* GOLGI*, sia perchè da questa relazione uscì non un voto platonico, ma un voto unanime del Congresso, espressione di una volontà fattiva degli agricoltori, per cui in pochi anni tanta estensione di terre piemontesi e lombarde si liberarono completamente dall'infezione malarica.*

Pavia, Ottobre 1928.

ALDO PERRONCITO

Per ragioni varie questa pubblicazione, preparata dal Professore ALDO PERRONCITO, si pubblica dopo la sua morte immatura.

A nome della Scuola di Malariologia, anzi degli studiosi di malaria di tutto il mondo, mando un saluto riconoscente alla memoria del PERRONCITO che, mettendo insieme con affetto filiale, gli sparsi lavori del Maestro, ci dà una visione completa e quasi nuova di quanto sulla malaria ha prodotto il grande Italiano, il cui nome resta indissolubilmente legato alla storia della Biologia.

Roma, Novembre 1929 - VIII.

PROF. VITTORIO ASCOLI

INDICE

PREFAZIONE DEL PROF. ALDO PERRONCITO . . . . Pag. III

Sull'infezione malarica. » 3

Ancora sull'infezione malarica . . . . » 25

Il fagocitismo nell'infezione malarica . . . . » 35

Intorno al preteso « *Bacillus Malariae* » di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi . . . . » 45

Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. *Diagnosi differenziale tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana* . . . . » 77

Sulle febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli. *Criteri fondamentali di raggruppamento delle febbri malariche* . . . . . . » 97

Dimostrazione fotografica dello sviluppo dei parassiti della malaria. (Prima serie: Febbre quartana) . . . . » 117

Dimostrazione fotografica dello sviluppo dei parassiti malarici (Seconda serie: Febbre terzana). *Diagnosi differenziale tra i parassiti malarici della terzana e quelli della quartana* . . . » 121

Il cloridrato di fenocolla nelle febbri intermittenti malariche. » 127

Azione della chinina sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili . . . . » 135

Sulle febbri malariche estivo-autunnali di Roma. . . . . » 173

Bonifica umana o profilassi chininica nelle regioni risicole. . . » 221

SULL'INFEZIONE MALARICA

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

SULL'INFEZIONE MALARICA

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

Chiarissimi Colleghi (1).

Che la malaria nell'agro romano sia identica ed abbia identico modo di manifestarsi della malaria di qualsiasi paese, è cosa intorno alla quale non v'ha ragione di mettere dubbio; ad onta di ciò ritengo che a Loro, cui la scienza, per gli studi specialmente fatti nella provincia di Roma, deve la scoperta di fatti di straordinaria importanza, riuscirà cosa non sgradita che io comunichi i risultati delle poche osservazioni fatte a Pavia in questi primi due mesi dell'anno scolastico in corso. D'altra parte, con ciò mantengo la promessa fatta, mentre a Roma, nello scorso settembre, assistevo alle Loro ricerche.

Ecco senz'altro un breve riassunto delle mie osservazioni:

I casi d'infezione malarica nei quali ho fatto l'esame del sangue, comprendendone *tre* dell'anno scolastico passato, rapporto ai quali ho conservato note e preparazioni, sono in numero di *quaranta* e si riferi scono a tutti i tipi di febbre intermittente, cioè febbri quotidiane, terzane, quartane ed irregolari. Però la grande maggioranza dei casi che per questi studi ebbi a disposizione fu di febbre quartana e delle combinazioni di quartana (quartana doppia, alcune quotidiane, parecchie irregolari) (2). Anzi, rapporto alla frequenza, durante questi mesi, la quartana in certo modo mi si è presentata come il tipo normale. Del resto, qui è fra le popolari conoscenze il fatto, che nei mesi autunnali le febbri assumono con grande prevalenza detto tipo (così detta febbre lunga).

Per un esatto apprezzamento del valore delle mie osservazioni credo utile notare che il totale dei casi devesi distinguere in due categorie; la prima comprendente quelli nei quali le mie indagini si sono

(1) Lettera del Prof. CAMILLO GOLGI ai signori Prof. E. MARCHIAFAVA e Dott. A. CELLI, presentata in riassunto alla R. Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 15 novembre 1885.

(2) Dirò in seguito per quali ragioni molti casi di quotidiana credo debbansi mettere nella categoria delle quartane e ad essi in certo modo io attribuisca significato di quartana triplicata.

limitate alla constatazione di un reperto caratteristico per la malaria; a questa categoria si riferiscono *diciotto* dei miei casi; la seconda categoria comprende quei casi nei quali, con osservazioni accurate e molte volte ripetute, ho seguito passo passo lo svolgersi delle modificazioni che nel detto reperto si verificano in relazione al decorso della febbre. I casi in tal modo studiati sommano alla cifra di *ventidue*, ed il periodo durante il quale tenni gli ammalati in osservazione fu quello compreso nel ciclo di ritorno di due fino a cinque accessi di febbre, ciò che,considerando la quartana semplice dà un periodo della durata da sei a quindici giorni.

Sul totale dei *quaranta* casi, due soli mi diedero risultato negativo, ed anche questi soli due (che figurano nel numero di quelli nei quali l'esame era diretto alla sola constatazione dell'alterazione malarica del sangue), non mi credo in diritto di considerarli negativi in modo assoluto, giacchè, non appartenendo essi al mio comparto, non ho potuto continuare le osservazioni colla necessaria insistenza e regolarità.

In tutti gli altri *trentotto* casi, ho potuto constatare nel sangue l'esistenza di caratteristiche alterazioni malariche, e precisamente ho riscontrato:

Soltanto plasmodii entro i globuli rossi in *quattro casi*;

Plasmodii e corpi pigmentati nei globuli rossi in *otto casi*;

Soltanto corpi pigmentati nei globuli rossi in *ventisette casi*;

Plasmodii nei globuli rossi e corpi semilunari, ovali o globosi liberi in *un caso*.

E qui, per una precisa intelligenza del senso che attribuisco alle suesposte denominazioni, credo necessario notare avere io senz'altro adottata la non compromettente denominazione di plasmodii, da Loro adoperata (1), per designare i corpi bianchicci della grandezza di circa $^1/_5$ ad $^1/_3$ di globulo rosso e dotati di vivace movimento ameboide da Loro stessi scoperti entro i globuli rossi. Contraddistinguo invece col nome, da Loro pure usato, di corpi pigmentati (2), sebbene molto probabilmente non si tratti che di una modificazione delle forme precedenti, i corpicciuoli di varia grandezza, di solito fin dai primordi del loro sviluppo più grandi dei plasmodii propriamente detti, dotati qualche volta di un lieve movimento ameboide, altre volte invece di un semplice movimento ondulatorio dei contorni, corpicciuoli che pure si trovano entro i globuli rossi. Chiamo infine col

(1) Veggasi il *Plasmodium malariae*, di MARCHIAFAVA e CELLI, nella Tavola n. VI di questo volume e nelle FIG. 1 a 6 della mia tavola.

(2) *Corps kistiques* n. 1, ou *sphériques*, di LAVERAN.

nome di corpi semilunari, o globosi, od ovali, od a bastoncino (1) quei corpi pure pigmentati ed aventi la forma che è indicata dal nome, che, a differenza dei precedenti, si trovano liberi nel plasma sanguigno.

Dalle cifre suindicate appare subito una differenza rispetto ai risultati da Loro esposti nella memoria testè pubblicata (2) e da quelli dei quali sono stato testimone. Infatti, mentre dalle medesime Loro osservazioni risulterebbe nei malarici una grande prevalenza dei casi nei quali l'alterazione più caratteristica è data dalla presenza dei plasmodii nei globuli rossi, nelle osservazioni mie invece trovansi in grande prevalenza casi nei quali l'alterazione più caratteristica è rappresentata dai corpi pigmentati.

La spiegazione di tale differenza si presenta ovvia; essa è certamente da ascriversi alla stagione avanzata a cui corrispondono le mie osservazioni, nella quale stagione soglionsi presentare all'ospedale soltanto i casi di febbri ostinate e recidive; è da aggiungersi che le forme acute difficilmente arrivano a questo nosocomio anche perchè in queste campagne è ora diffusa la consuetudine che i fittabili distribuiscono ai contadini ammalati dosi di chinina. Del resto, che riguardo ai miei casi si trattasse in realtà di forme recidive ed ostinate, risulta dalla storia dei singoli ammalati; anzi, è a motivo della uniformità delle note concernenti gli ammalati medesimi, che ritengo del tutto superfluo ricordare una per una le diverse osservazioni.

I plasmodii parvemi che in maggior numero si riscontrassero nel periodo di apiressia, precedente l'accesso, e che talvolta scomparissero immediatamente dopo per ricomparire più tardi; ma su ciò non mi fu dato precisare qual legge esista. Negli stessi plasmodii ho constatato il movimento ameboide, il quale anzi, in un'osservazione, continuava dopo quattro ore e mezzo dacchè il preparato era allestito, sebbene la temperatura dell'ambiente fosse dai 9° ai 10° C. Qualche volta ho pur constatato un movimento ameboide anche nei corpi pigmentati,ma in questi più di frequente verificavasi un semplice e leggero movimento ondulatorio dei contorni.

A proposito della distinzione fatta di plasmodii e di corpi pigmentati, non mi sembra fuor di luogo un'osservazione:

Che esista un rapporto molto stretto tra queste due categorie di corpicciuoli sviluppantisi entro i globuli rossi, è cosa che non può esser posta in dubbio; se, a provare tale parentela, non bastasse

(1) *Corps kistiques* n. 2, *ou en croissant*, di LAVERAN.

(2) E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. « Nuove ricerche sulla infezione malarica ». (*Archivio per le scienze Mediche*, vol. IX, fasc. III, pagina 311, 1885).

l'aspetto, la forma e la comune proprietà di eseguire movimenti ameboidi, lo proverebbe il fatto che i corpi pigmentati nell'inizio del loro sviluppo (8-12 ore dopo un accesso di quartana), si presentano col carattere di veri plasmodii: sono piccoli, spesso mancano di pigmento (che vanno rapidamente acquistando col progredire dello sviluppo), e non di rado sono pur dodati della proprietà di eseguire vivaci movimenti ameboidi. Tutto questo però non vale a provare un'assoluta identità. Se, come ora ho menzionato, nel principio del loro sviluppo, i corpi pigmentati, ci si presentano quali veri plasmodii, non può dirsi esista la regola inversa, che cioè i plasmodii propriamente detti si trasformino sempre in corpi pigmentati e offrano uguali fasi di sviluppo di questi ultimi. Ciò che di essi accade non è punto facile a scoprirsi; con certezza si può dire soltanto che hanno un contegno diverso di quei corpicciuoli più specialmente corrispondenti alla quartana, che trasformansi nei corpi pigmentati, e che, se presentano trasformazioni analoghe a quelle presentate da questi ultimi, ciò accade con leggi diverse. È anzi da notarsi che, quando i plasmodii trovansi associati ai corpi pigmentati, si presentano quasi come complicazione del reperto, complicazione che non manca di esercitare una influenza sul decorso del processo febbrile.

Circa le relazioni verosimilmente esistenti fra la quantità degli organismi rappresentanti l'infezione malarica e l'intensità della febbre, in generale, io ho trovato un rapporto diretto, vale a dire, quanto maggiore era la quantità dei detti organismi, tanto più forti erano gli accessi; per altro, relazione siffatta nei mei casi non fu senza eccezione: in alcuni, a reperto scarso corrisposero forti accessi, e qualche volta parve ben anco che a reperti piuttosto abbondanti corrispondessero accessi non molto intensi. È chiaro che entrano in giuoco altre condizioni, fra queste certo anche la diversa eccitabilità del sistema nervoso dei vari individui.

* * *

Pur convinto che in un argomento di così capitale importanza hanno valore anche i risultati di semplice conferma, tuttavia non mi sarei deciso a scrivere Loro gli scarsi dati che ho qui esposto, se non avessi avuto desiderio di richiamare la Loro attenzione sopra un dettaglio appartenente alle dette osservazioni. Devo però subito soggiungere non trattarsi già di un reperto nuovo; esso corrisponde essenzialmente a quello al quale nella Loro recente Memoria si riferiscono le FIG. 27-31 e la descrizione alle pagine 11-12, cioè agli *aggruppamenti di corpuscoli...* ed ai *corpi rotondeggianti pigmentati*, nei quali si accenna un inizio di scissione. La particolarità cui alludo, piuttosto si riferi-

sce al ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati viventi entro i globuli rossi e specialmente caratterizzanti le infezioni malariche avanzate; ciclo di sviluppo che nelle febbri quartane io vidi corrispondere col periodo di ritorno degli accessi febbrili.

Nella febbre quartana i corpi pigmentati raggiungono il completo loro sviluppo (maturazione) entro il periodo che decorre fra due accessi; la maturazione e l'incominciante o avviata segmentazione dei corpi medesimi di poco precede la comparsa di un nuovo accesso, sicchè, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così, tenendo conto delle diverse altre fasi di sviluppo, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza dell'accesso fra uno oppure fra due giorni.

Quali documenti in appoggio di queste abbastanza gravi mie asserzioni potrebbero valere tutte le 22 osservazioni che ho raggruppato nella seconda categoria dei casi, ma riportandole tutte cadrei in superflue ripetizioni; mi limiterò quindi a riferirne dettagliatamente alcune, quelle che, mentre riassumono la legge, comprendono le sfumature e le apparenti eccezioni della legge medesima.

Osservazione I.

È un caso di febbre quartana tipica pura, ed è appunto per questo che, riguardo alla legge fondamentale accennata, si presenta fra i più dimostrativi; ciò tanto più, in quanto che, da precedenti osservazioni già poste in avviso della coincidenza di certi reperti coi diversi periodi del decorso della febbre, con insistenti esami del sangue ho seguito il corso della malattia, per tutto il periodo compreso nel ritorno di quattro accessi febbrili ripetentisi con regolarità matematica, ad ora fissa di ogni quarta giornata. — Premetto che, nella esposizione del diario, la frase *forme di scissione*, che per brevità adopero, vale ad indicare tutte le gradazioni di forma caratterizzanti l'ultima fase di sviluppo dei corpi pigmentati.

N. N., contadina di Trivolzio, entrava il 30 p. p. ottobre nel comparto ostetrico-ginecologico diretto dal Prof. Cuzzi, essendo gravida al 9° mese e da 3 mesi travagliata da febbre intermittente a tipo irregolare nella prima settimana, quartanario successivamente. Non ha fatto nessuna cura. Presenta aspetto cachettico; edema alle coscie, alle mani ed alla faccia. Ebbe l'ultimo accesso il giorno del suo ingresso nell'ospedale (30 ottobre), ed ora (11 ½ antim. del 2 novembre) dovrebbe essere imminente la comparsa di un secondo accesso.

Esame del sangue. — Scarsi globuli rossi contenenti corpi pigmentati grandi (in essi la sostanza globulare non è rappresentata che da un sottile orlo); buon numero di corpi pigmentati, con pigmento irregolarmente disseminato, che soltanto per la forma ricordano i globuli rossi; numerose forme con accennata scissione (*v.* Fig. 22-28), alcune con scissione già compiuta.

L'accesso compare mentre si sta compiendo l'esame, cioè, come al solito, alle ore 12 m. precise.

3 novembre (1° giorno di apiressia). — I globuli con forme pigmentate grandi sono scomparsi, scomparsi del pari i corpi pigmentati liberi e le forme di scissione. Si riscontra invece una discreta quantità di globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli e prevalentemente colla forma tondeggiante che i corpi pigmentati piccoli sogliono appunto presentare; alcuni globuli rossi con corpicciuoli i quali, per la grandezza, per l'aspetto e per la mancanza di pigmento corrispondono ai plasmodii.

4 novembre (2° giorno di apiressia). — Reperto uguale a quello di ieri, colla differenza che prevalgono i corpi pigmentati grandi a contorno irregolare, e che hanno invaso in media circa i $^3/_4$ od i $^4/_5$ del globulo rosso. Non si riesce a scoprire forme corrispondenti ai plasmodii.

5 novembre (giorno dell'accesso). — Esame fatto *tre ore* prima dell'insorgenza dell'accesso: buon numero di globuli rossi con corpi pigmentati molto grandi (sostanza globulare rappresentata da un sottilissimo orlo), numerosi corpi pigmentati liberi (corpi bianchicci con pigmento sparso senza traccia di contorno globulare); numerose forme nelle quali si scorge iniziato il processo di scissione. — *Un'ora prima dell'accesso*; più numerosi corpi pigmentati liberi (senza traccia di sostanza globulare), aumentati pure i corpi con accenno alla scissione; forme con scissione già ben pronunciata abbastanza numerose (veggasi la corrispondenza col reperto del giorno 2). — *3 ore dopo la scomparsa dell'accesso*: le forme di scissione persistono, ma sono diventate di gran lunga più scarse. — *5 ore dopo l'insorgenza dell'accesso*: nè delle suddette forme di scissione, nè di altre riferentisi ai corpi pigmentati, non è più dato di scoprire traccia.

6 e 7 novembre (giorni di apiressia). — Come nei giorni 3 e 4 cioè nel 6, prevalenza di forme pigmentate piccole e regolari, nel 7 prevalenza di quelle grandi ed irregolari; assenza di forme di scissione.

8 novembre (giorno dell'accesso). — Una serie di esami fatti dalle 9 alle 12 (quest'ultima è l'ora dell'accesso) fornisce un reperto come nei dì 2 e 5; notevole soprattutto l'aspettata ricomparsa delle forme di scissione, delle quali si assiste al graduale aumento coll'approssimarsi della febbre. — In coincidenza col brivido impressiona la comparsa di forme con segmentazione già compiuta.

9 novembre. — Non venne fatto l'esame.

10 novembre (mattina). — Ancora molti globuli rossi con corpi pigmentati piuttosto grandi. — Viene somministrato all'ammalata una forte dose di chinino (grammi 1 ½). Nelle ore pomeridiane, 3 o 4 ore dopo detta somministrazione, vien constatata la persistenza di corpi pigmentati, però il loro numero direbbesi diminuito.

11 novembre (*ore 10 ant.*). — Nel sangue si scopre ancora una discreta quantità di globuli rossi con corpi pigmentati grandi; buon numero di corpi pigmentati liberi con pigmento disseminato; alcune forme con pigmento concentrato nel mezzo e con iniziato processo di scissione. — In base a questo reperto, ad onta della somministrazione del chinino, giudicasi molto probabile il ritorno della febbre. — All'ora solita questa è mancata. Frattanto nel sangue si constata la progrediente maturazione dei corpi pigmentati; il loro sviluppo direbbesi soltanto rallentato. — Alle ore 5 ½ pom. l'ammalata è presa da un nuovo accesso febbrile, meno intenso però che negli altri giorni.

Il reperto caratteristico di questo caso è rappresentato dall'esistenza nel sangue di una notevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati; questi, mentre nel primo giorno dell'apiressia sono in gene-

rale piccoli, nel secondo sono notevolmente ingranditi, tanto da aver invaso i 3/4 od i 4/5 del globulo relativo. Nel giorno dell'accesso, dalle prime ore della giornata fino alla prima comparsa del brivido (12 merid.), si potè assistere ad una graduale trasformazione dei corpi pigmentati, caratterizzata da ciò che, scomparsa la sostanza globulare, in essi il pigmento va man mano riducendosi verso il centro, al quale fatto si accompagna un accenno di divisione della loro sostanza propria. — Poco prima, ed in coincidenza col brivido, ed anche nelle prime ore dell'accesso, costante è stata la presenza delle forme di scissione di cui assolutamente non si è mai trovato traccia nei giorni della apiressia.

Osservazione II.

Caso tipico di *febbre quartana doppia.* — Nella visita pomeridiana del 25 novembre, nel comparto che io dirigo, trovo certo Ometti Luigi d'anni 21, di Lomello, il quale con molta precisione riferisce che da oltre 2 mesi è affetto di febbre intermittente, che invariabilmente ricorre per 2 giorni di seguito, ad ora fissa, con accesso leggero il primo giorno, molto forte il secondo. Stando all'andamento precedente, essendosi verificato ieri (24 novembre) l'accesso forte, oggi vi sarà apiressia, domani 26, accesso debole, il 27 accesso forte, l'ora solita del brivido è dalle 3 ½ alle 4 p.

Esame del sangue (giorno 25, ore 3 pom.). — Rari globuli rossi con corpo pigmentato di notevole grandezza; abbondanti con corpi pigmentati piccoli; in alcuni di questi si constata un distinto movimento ameboide.

26 novembre, mattina. — Eguale reperto, colla differenza che i corpi pigmentati di ambedue le categorie sono in generale più grandi. — Ore 3 ½ pom., poco prima dell'insorgenza del piccolo accesso: insieme ai globuli con corpo pigmentato grande, trovo rare forme di scissione.

27 novembre (giorno dell'accesso forte). — Durante la giornata eseguisco una serie di esami e trovo: nelle prime ore del mattino abbondanti globuli contenenti corpi pigmentati così grandi, per cui la sostanza globulare è ridotta ad un sottile anello, poi man mano, coll'avvicinarsi dell'ora dell'accesso, trovo progrediente diminuzione delle forme accennate e corrispondente aumento delle forme di scissione. Poco prima, ed in corrispondenza del brivido, compaiono talune forme con segmentazione già compiuta. Insieme a queste, rari globuli rossi con corpi pigmentati piccoli.

Quest'ammalato venne tenuto in osservazione per altri 6 giorni (4 accessi), praticandosi tutti i giorni parecchi esami del suo sangue. Il reperto, rispettivamente nei due giorni di apiressia e nei quattro con febbre, è stato così identico a quello delle corrispondenti giornate precedenti di apiressia e di febbre, che trovo del tutto superfluo riportarlo. — Somministrato il solfato di chinina nel dì dell'apiressia; il giorno seguente l'esame diede risultato negativo e la febbre non è più ricomparsa.

Intorno a questo caso di quartana doppia, netta, nel quale i due successivi accessi avevano diversa intensità, mi fermo soltanto a far rilevare come ai medesimi due accessi corrispondessero due diverse

serie o generazioni di corpi pigmentati, l'una più, l'altra meno abbondante, e raggiungenti il completo sviluppo con un giorno di distanza; alla maturazione di una serie, la più scarsa, corrispondeva l'accesso leggero; alla maturazione della seconda serie, la più numerosa, l'accesso forte.

Osservazione III.

Caso di febbre quartana irregolare (accenni alla quotidiana in principio, quartana doppia in seguito, quartana semplice in fine).

Spalla Maria, contadina, di anni 43, di Mede, collocata nel comparto ospitaliero annesso all'Istituto di Patologia Generale il 18 del p. p. novembre. È travagliata da oltre 1 mese ½ da febbre intermittente, la quale, a dir dell'ammalata, fin da principio ebbe tipo di quartana. — Presenta i segni di grave anemia ed ha milza che sporge dall'arco costale per oltre quattro dita trasverse.

19 novembre, ore 11 ½ ant. — Trovo l'ammalata in preda al brivido che ha incominciato da circa 20 minuti.

Esame del sangue. — Reperto abbondante rappresentato da numerosi corpi con segmentazione iniziata (pigmento in via di riduzione verso il centro) o già compiuta; da rari corpi con pigmento disseminato e da alcuni globuli rossi con corpi pigmentati assai grandi (sostanza globulare ridotta ad un sottilissimo anello). — Rarissimi globuli con corpi pigmentati piccoli ($^1/_4$ od $^1/_5$ del globulo) o di mediocre grandezza ($^1/_2$ o $^2/_3$ del globulo). — Lo stesso giorno ore 2,20 pom si riscontrano ancora forme di scissione, però in quantità di gran lunga minore che nell'esame precedente; nella massima parte delle medesime forme, la divisione è molto spiccata e i singoli globetti risultanti dalla segmentazione si presentano spostati gli uni dagli altri; frequenti gruppi di detti corpicciuoli irregolarmente disposti, oppure ancora ricordanti la disposizione a raggi attorno al nucleo pigmentale. Persistono talune forme rappresentanti le fasi di sviluppo più o meno immediatamente precedenti. Globuli rossi con corpi pigmentati piccoli e mediocri come nel primo esame.

Ore 4 ½ pom. — Rispetto a forme di segmentazione il reperto è negativo; trovansi invece parecchi globuli bianchi contenenti piccole masse pigmentali.

20 novembre, ore 1 pom. — Ciò che, per così dire, costituisce la fisionomia del reperto, è la presenza di numerosi globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; per altro, insieme a questi, noto la presenza di alcuni globuli, i quali, per avanzato sviluppo del corpo pigmentato, non presentano più che un sottile anello di sostanza globulare. — Trovo infine nuovamente rarissime forme con pigmento ridotto od in via di riduzione verso il centro e con accennata segmentazione.

Da questi dati, ad onta delle informazioni dell'ammalata, sono tratto a giudicare probabile la comparsa, per oggi, di un accesso febbrile leggero. — Preceduto da lieve brivido, l'accesso di fatto compare verso le 5 pom.

21 novembre, ore 1 ½ pom. — Insieme a piuttosto abbondanti globuli rossi con corpi pigmentati grandi, trovo ancora rari esemplari di corpi prossimi allo stadio di segmentazione; pertanto, mentre giudico in preparazione l'accesso forte per domani, sono costretto a sospettare la comparsa di altro piccolo accesso anche per oggi; contrariamente a questa supposizione, un accesso vero non si è manifestato; anzi, l'ammalata recisamente assicura di non aver avuto febbre; per altro, verso le 3 pom., io verificava in essa una temperatura di 38°.

22 novembre (giorno di accesso deciso), ore 11 ¼ ant. — L'ammalata non ebbe ancora il brivido, sebbene all'ascella il termometro segni 38°,1.

Esame del sangue. — Assai abbondanti i corpi con segmentazione più o meno accennata (pigmento già completamente ridotto verso il centro, oppure formante un ammasso inviante qualche raggio verso la periferia); durante l'esame si assiste alla diretta trasformazione di alcune fra le forme ora indicate in quella con segmentazione compiuta. — Rarissimi globuli rossi con corpi pigmentati grandi.

Alle ore 12 mer. insorge l'accesso precorso da brivido forte e continuato.

Altri 3 esami fatti ad 1 ora pom. alle 3 ed alle 4 ½ dànno risultati esenzialmente identici ai corrispondenti del giorno 19.

23 novembre. — La nota caratteristica risultante dall'esame del sangue (11 ant.) è la presenza di una considerevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; però un insistente esame di 3 preparati mi fa scoprire poche unità di corpi avviati alla segmentazione.

Secondo l'ammalata, questo giorno la febbre sarebbe assolutamente mancata; per altro, verso le 5 pom., constatavasi una temperatura ascellare di 38°,1.

24 novembre, ore 11. — Globuli rossi con corpi pigmentati grandi. — Il massimo di temperatura verificato nella giornata fu di 37°,5.

25 novembre (giorno di accesso), ore 11 ant. — Limito l'osservazione alla constatazione della ricomparsa di numerose forme pigmentate nell'ultima fase del loro sviluppo progressivo. — Alle 12 ½ comparsa di spiccato accesso preceduto da brivido.

Quest'ammalata venne tenuta in osservazione per altri tre accessi (totale cinque) e sempre venne constatata la ricomparsa delle forme di segmentazione in precedenza od in coincidenza del brivido. Sopprimendo come superflua la riproduzione delle note giornaliere sull'ulteriore decorso, noterò soltanto che il reperto, pur diventando progressivamente più scarso, acquistò la regolarità caratteristica per la quartana netta: fu nettamente secondo questo tipo che si riprodussero i tre successivi accessi.

Anche in questo caso i rilievi fatti sul sangue durante il periodo di ritorno di ben cinque accessi, ha essenzialmente corrisposto alla legge testè formulata, cioè, si è notato: 1°) Graduale sviluppo dei corpi pigmentati fino alla totale scomparsa della sostanza globulare, nel corso dei due giorni di apiressia fino a 6-10 ore di distanza del nuovo accesso; 2°) Successiva trasformazione dei corpi pigmentati, sostituitisi ai globuli rossi (dei quali forse non rimane che un trasparente involucro formato da un residuo dello stroma globulare senza emoglobina) in corpi nei quali il pigmento, prima disseminato, gradatamente si riduce verso il centro, mentre nella parte periferica va pronunciandosi un processo di segmentazione che si effettua poco prima od in coincidenza dell'insorgenza dell'accesso; 3°) Scomparsa piuttosto rapida delle forme di segmentazione a febbre sviluppata, sì da non trovarsene più traccia verso la fine del periodo di defervescenza. Ma, più che nell'intendimento di fornire una riconferma della legge, questa osservazione l'ho

riportata per mettere in evidenza certe irregolarità che si potrebbero interpretare quali contraddizioni; voglio dire la presenza di forme di segmentazione anche nei giorni di asserita apiressia. Se non che, come si può rilevare dal diario, se mancò una vera forma accessuale avvertita dalla paziente, non mancò un ben significante aumento di temperatura; tale aumento o fu abbastanza notevole, tale da costituire un deciso stato febbrile, per quanto leggiero, o lieve sì da raggiungere appena il livello degli stati febbrili, e ciò in precisa corrispondenza colla quantità delle forme di segmentazione comparse all'esame nei primi giorni di apiressia. Codesto rapporto fu pure spiccato nei due giorni interposti fra il 2º ed il 3º accesso forte.

Nè in queste, nè in altre osservazioni, io ho constatata una vera contraddizione del reperto rispetto alla legge; per altro, l'osservazione medesima accenna alla possibilità, ovvia a supporsi, dell'eccezione; alla possibilità, cioè che, massime nel periodo di estinzione di una generazione di corpi pigmentati, possa arrivare il momento in cui quegli organismi si trovino in quantità così scarsa da essere insufficienti a destare un accesso.

Osservazione IV.

Riguarda una *febbre intermittente quotidiana*. — Anche questo caso, rapporto alla legge dedotta dalle osservazioni che sto esponendo, da un altro punto di vista dei casi precedenti, è fra i più dimostrativi.

Commissoli Emilia, di anni 13, contadina, di Fossarmato. — Offre assai pronunciati i segni dell'infezione malarica cronica (anemia profonda, colore pallido-terreo della cute, tumore splenico, ecc.), e riferisce di essere travagliata da attacchi di febbre intermittente da ben 4 mesi ½. Gli accessi, ricorrenti sul principio con tipo di terzana, dopo alcuni giorni di tregua dovuti alla somministrazione del chinino, sarebbero ritornati con tipo di quartana.

Entrata nel mio comparto mentre era in preda ad un accesso febbrile, la sera del 30 novembre, la mattina del 1º dicembre la trovo apirettica, e ad 1 ora pomeridiana di questo giorno faccio il primo esame microscopico del suo sangue.

Reperto. — Le specifiche manifestazioni della malaria sono fra le più pronunciate. Di fronte alla molteplicità di forme che si presentano, trovo sulle prime assai difficile la loro classificazione; però man mano che proseguo nell'osservazione, mi si fa sempre più palese che le forme medesime si raggruppano nelle seguenti categorie:

a) Corpi pigmentati maturi o prossimi alla maturazione. — Comprendo in questa categoria forme in apparenza fra loro molto diverse, cioè: 1º) Corpi pigmentati che ancora possono dirsi contenuti nei globuli rossi, nei quali però la sostanza globulare è ridotta ad una traccia, che a stento si scopre in un punto del loro contorno (Fig. 20) o ad un sottile annello (Fig. 19); 2º) Corpi pigmentati liberi, quelli cioè nei quali, per una graduale sostituzione della sostanza loro propria alla sostanza globulare, di quest'ultima non vi ha più traccia; essi si presentano quindi quali corpi tondeggianti bianchicci con pigmento irrego-

larmente disseminato (FIG. 21); 3°) Corpi con pigmento in via di riduzione o già ridotto verso il centro e con qualche accenno di suddivisione della sostanza bianca periferica (FIG. 22-26).

b) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piuttosto grandi, occupanti cioè circa $^1/_2$ o $^3/_4$ della sostanza globulare (FIG. 13-18).

c) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli, occupanti cioè da $^1/_5$ ad $^1/_3$ della sostanza globulare (FIG. 7-12).

Riguardo ai rapporti quantitativi di queste tre categorie di corpi rappresentanti l'infezione malarica, trovo che sono molto scarsi i primi, discretamente numerosi i secondi, più abbondanti ancora i terzi.

In base a questo reperto esprimo il seguente giudizio:

Sono in vista tre accessi di febbre i quali probabilmente si verificheranno con un giorno d'intervallo l'uno dall'altro (febbre quotidiana): uno di essi dovrebbe essere quasi imminente; quanto all'intensità dei singoli accessi, opino debba riuscire il più leggero dei tre quello d'oggi, il più forte invece quello che dovrebbe presentarsi fra due giorni.

Tre quarti d'ora circa dopo questo primo esame ne faccio un secondo; il reperto è essenzialmente eguale, solo che, insieme alle accennate forme, ne trovo alcune poche con segmentazione bene avviata, rarissime con segmentazione già compiuta. Questa modificazione mi fa supporre imminente l'accesso, infatti il brivido incomincia dopo pochi momenti, mentre ancora sto compiendo l'esame.

2 dicembre. — L'accesso di ieri fu poco intenso; incominciato verso le 2 pom. alle 6 pom. era già sul finire; il massimo di temperatura raggiunto fu di 39°,9.

L'esame del sangue fatto all'1 pom. dà risultati corrispondenti a quelli di ieri, però colla differenza che, mentre sono scarsissimi i globuli con corpi pigmentati piccoli, sono invece in notevole abbondanza i corpi di prossima maturazione. Sono pure abbondanti i globuli con corpi pigmentati grandi. In conformità col giudizio di ieri, non mi perito a dichiarare essere in vista per la giornata d'oggi (dalle 3 alle 5 ore) un nuovo attacco di febbre. L'accesso compare infatti, e con brivido più intenso, verso le 5 ½ pom.; il massimo di temperatura raggiunto fu di 40°,7.

3 dicembre. — L'accesso di ieri si è protratto fino a notte inoltrata.

Esamino il sangue alle 9 ant. ed all'1 pom. Del primo esame noto solo il fatto, già verificato in altri casi quando l'osservazione era praticata sul declinare, o poco dopo la fine dell'accesso, della presenza di un discreto numero di globuli bianchi contenenti piccole masse di pigmento simili a quelle che si trovano nel centro dei corpi pigmentati con avviata segmentazione; tali masse talora sono libere entro il protoplasma del leucocito, talora invece sono racchiuse entro piccoli globetti tondeggianti identici a quelli che non di rado, massime in corrispondenza dell'acme o del periodo di defervescenza della febbre, si trovano liberi nel plasma sanguigno. — Riguardo al secondo esame, ciò che caratterizza il reperto è la grande abbondanza di corpi a sviluppo molto avanzato (*v.* reperto *a* del 1° giorno). — Riferendomi alle osservazioni dei due giorni precedenti, e tenendo conto del grado di sviluppo dei corpi pigmentati, pronostico per la giornata, probabilmente nelle ore vespertine, altro accesso e più intenso dei precedenti. — Anche questo pronostico si verifica colla massima esattezza, e cioè, compare l'accesso verso le 5 pom. Per questa unica volta voglio anzi riportare i dati relativi alla progressione termometrica dell'accesso medesimo.

Temperatura ascellare: alle 2 pom. 38°,1; 3 pom. 38,3; 4 pom 38°,4; 4 ½ pom. 38°,8; 5 pom. 38°,9. È a quest'ora soltanto che si è manifestato il brivido.

Il massimo di temperatura verificato durante quest'accesso fu di 41°,2 (8 ½ pom.).

4 dicembre. — Ad onta delle più insistenti osservazioni non riesco a scoprire corpi di prossima maturazione; esistono invece, e piuttosto abbondanti i globuli rossi con corpi pigmentati piccoli, ed anche con plasmodii non pigmentati. Pronostico la mancanza dell'accesso per la giornata. L'accesso febbrile è di fatti mancato.

5 dicembre, ore 3 pom. — Le forme che, giusta l'andamento precedente, dovrebbero indicare l'accesso d'oggi, sono scarse e di sviluppo poco inoltrato (scarsi corpi con residuo di sostanza globulare, alcuni corpi pigmentati liberi e con pigmento disseminato; nessuno con pigmento in via di riduzione verso il centro). Pronostico incerto: possibile che, completandosi in giornata lo sviluppo dei corpi pigmentati, sopraggiunga la febbre a sera inoltrata; ma poichè in altri casi mi è sembrato che, col sopravvenire della notte, lo sviluppo dei corpi pigmentati sia stato rallentato, è altresì da supporsi che la febbre possa mancare anche in tutta questa giornata.

L'accesso mancato in tutta la giornata del 5, venne alle 5 ant. del 6 novembre.

Quest'ammalata venne da me tenuta in osservazione, vale a dire senza cura farmaceutica, per altri 8 giorni, ma stimo superfluo continuare il reperto del diario. — Noterò soltanto come, nei giorni successivi, io abbia assistito alla graduale spontanea estinzione dell'infezione malarica, estinzione certamente dovuta soltanto alle migliorate condizioni dell'ambiente ed al buon nutrimento.

Nel suo insieme, quest'osservazione, pel reperto microscopico del sangue, ha pienamente corrisposto a quanto, coll'appoggio delle precedenti, avevo preveduto sarebbesi verificato in *taluni* casi di *febbre quotidiana*. Gli accessi giornalieri successivi corrispondevano a diverse generazioni di corpi pigmentati arrivanti al periodo di segmentazione con un giorno d'intervallo l'una dall'altra, il che vorrebbe dire che ciascun accesso corrispondeva al ciclo di sviluppo (3 giorni) di una distinta generazione dei corpi medesimi.

La graduale estinzione dell'infezione avvenuta indipendentemente da ogni risorsa farmaceutica, vuol essere rilevata qual prova che le mutate condizioni dell'ambiente in cui vivono gli speciali microrganismi della malaria (sangue) possono opporsi al loro sviluppo e riproduzione. Mi è sembrato che la scomparsa dei corpi pigmentati più frequentemente accada nel periodo di passaggio dalla seconda alla terza loro fase di sviluppo.

Degno di nota è pure il fatto che i globuli bianchi contenenti masse di pigmento, quasi esclusivamente s'incontrano nel periodo di febbre alta e della defervescenza; ciò è facile a spiegarsi, essendo appunto in poca precedenza di questo periodo, cioè nell'inizio della feb-

bre che, in conseguenza della segmentazione, le piccole masse pigmentali rimangono libere; esse poi sono assunte dai globuli bianchi per la ben nota proprietà inerente a questi ultimi di appropriarsi tutte quelle particelle che nel sangue si trovano quali parti puramente passive.

Voglio finalmente mettere in rilievo il fatto (sebbene in ciò per ora non ravvisi alcun rapporto collo speciale argomento di cui ho intrapreso lo studio) della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido. In questo caso il brivido è comparso quando la temperatura ascellare era salita a 38°,9, esistendo quindi febbre da circa 3 ore; in parecchi altri casi il brivido incominciò a manifestarsi quando la temperatura ascellare era già salita a 39°,5, e qualche volta perfino a 40°. — La precedenza della temperatura febbrile fu da ½ ora a 3 ore e ½. Su questo proposito noterò soltanto la contraddizione di tale reperto con una delle più accettate interpretazioni relative alla causa del brivido (squilibrio di temperatura fra le parti periferiche e le centrali del sistema nervoso).

Osservazione V.

Fioretta Rosa, d'anni 6, di Groppello, condotta all'Ospedale il giorno 2 del p. p. dicembre, viene da me visitata subito dopo il suo ingresso nel comparto. Dall'ammalata è impossibile ottenere informazioni sul suo male, soltanto si ha notizia che già da parecchi mesi soffre di febbre quartana.

L'esame del sangue, immediatamente praticato, fa scoprire la presenza di una notevole quantità di corpi con pigmento già ridotto al centro, e alcuni con accenno di segmentazione; pochi presentano segmentazione già compiuta. — Giudico imminente l'accesso; il brivido infatti comparisce mentre faccio l'esame.

Essendo questo soggetto inopportuno per una regolare successione di esplorazioni, non rinnovo l'esame che al 4° giorno di degenza (giorno del successivo accesso), e col solo intendimento di determinare quale azione sullo sviluppo dei corpi pigmentati eserciti la chinina somministrata 4 o 5 ore prima dell'accesso. — Ad 1 ora pom. di detto giorno l'esame del sangue mi fa di nuovo scoprire la presenza di buon numero di corpi con pigmento al centro e con segmentazione appena accennata; estremamente rari quelli con segmentazione già avvenuta. — Constato che la chinina non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, quindi giudico ancora probabile il ritorno della febbre. Questa difatti compare verso le ore 2 ¼, con due ore circa di ritardo rispetto agli accessi precedenti.

Ho riferito questa osservazione perchè, mentre armonizza colle altre quanto al significato delle forme di segmentazione, riassume il risultato di un gruppo di altre osservazioni relative all'azione esercitata dalla chinina somministrata, secondo uno fra i precetti della pratica, 5 o 6 ore prima dell'insorgenza dell'accesso. — In condizioni siffatte, la chinina, come non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, così non ha soppresso l'accesso. — S'intende che questa os-

servazione vale soltanto per la dose moderata ordinaria di detto rimedio. Per altro, devo aggiungere che la stessa dose (un grammo) parvemi esercitasse azione più efficace nel far scomparire i microrganismi malarici se somministrata, secondo altro precetto della pratica appena cessato un accesso o durante il primo giorno d'apiressia.

* * *

Le deduzioni di maggior interesse risultanti dalle mie osservazioni, le ho notate in corrispondenza di ciascuno dei pochi casi che ho riferiti; ebbi anzi cura di riportare soltanto quei casi che in certo modo mi si sono presentati con carattere riassuntivo; ad ogni modo, parmi non superfluo di mettere qui in maggior evidenza taluni dati fondamentali.

Il fatto più importante che in proposito mi si affaccia, è la regolarità del ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati; ciclo che, in generale si è svolto nel periodo di 3 giorni, nel periodo cioè che decorre fra due accessi di quartana regolare.

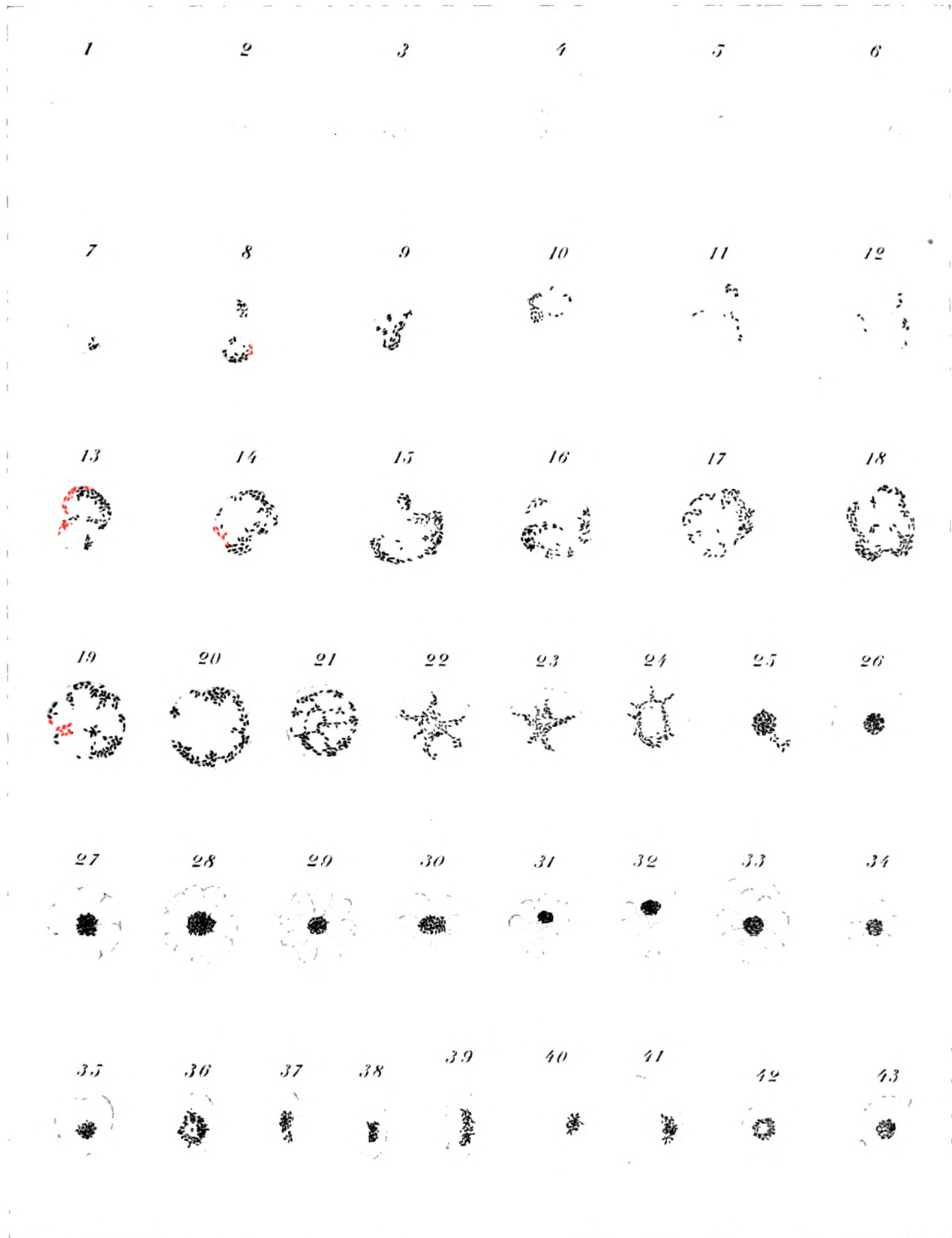
È sotto questo riguardo che io fui tratto a considerare la quartana come il tipo normale di febbre intermittente, e precisamente essa sarebbe il tipo che corrisponde al regolare ciclo di sviluppo dei microrganismi che *in questo ambiente* e *durante questo periodo* mi si offersero come i più frequenti rappresentanti della infezione malarica.

La quartana doppia e taluni casi di quotidiana, rientrano rigorosamente nello stesso tipo, per ciò che anche in queste forme più complesse, ciascun accesso è in corrispondenza con una distinta generazione di corpi pigmentati arrivanti al loro sviluppo ad un giorno di distanza. Riguardo alla durata del ciclo di sviluppo, mi si sono presentate invero alcune differenze, soprattutto nel senso dell'accorciamento, avendosi però sempre in corrispondenza la non aspettata comparsa di un accesso con parecchie ore e perfino di un giorno di anticipazione, ma furono rare eccezioni, le quali, più che altro, valsero a nuova conferma della legge.

Altre eccezioni relative alla comparsa di due o più accessi a breve distanza, ma sempre legati alla maturazione di corrispondenti generazioni di corpi, ho creduto superfluo illustrarle col riportare altri casi, giacchè, riconosciuta la legge, è ovvio il supporre a quante e quali eccezioni essa possa dar luogo.

Stimo invece di qualche utilità, in vista di possibili ulteriori rilievi morfologico-biologici, dedicare alla forma da me veduta qualche altro cenno descrittivo, tanto più che, come già ho notato, sotto la generica denominazione di forma di segmentazione, io ho riunito forme aventi un aspetto molto diverso.

Dott. Camillo Golgi - Sulla infezione malarica

(da Archivio per le Scienze Mediche, Vol. X)

Innanzi tutto, ricordo il constatato graduale ingrossamento che i corpi pigmentati presentano nel corso dei due giorni di apiressia, per effetto del quale ingrossamento, nel periodo che decorre dalle prime ore del primo giorno di apiressia fino alla distanza di 6-8-10 ore dall'accesso (1), da corpi occupanti $^1/_5$ od $^1/_4$ del globulo rosso entro il quale sono contenuti (FIG. 7 a 12) si arriva a forme nelle quali di sostanza globulare non v'ha che un sottilissimo orlo (FIG. 19, 20). Da questa fase presto si passa ad altra nella quale, per la progrediente invasione della sostanza globulare, di questa, in apparenza, non rimane più traccia; ne risultano allora quelli che ho chiamato corpi pigmentati liberi, che constano di una sostanza bianchiccia nella quale il pigmento è irregolarmente disseminato (FIG. 21). In essi, ed anche nelle forme successive, solo qualche volta si può ancora scorgere un tenue involucro, probabilmente dato da un sottile strato di stroma globulare scolorato.

Successivamente, nel pigmento ha luogo un graduale concentramento verso il mezzo del corpo, da ciò risultando dapprima delle striscie o trabecole pigmentali irregolarmente disposte, poi delle masse irregolari o stellate sempre più centrali (FIG. 22-24); appresso il concentramento dei granuli di pigmento si fa netto, fino a risultarne un piccolo ammasso globulare situato al centro ed a contorni ben distinti, od al più inviante qualche raggio verso la periferia (FIG. 25, 26). — Mentre rispetto al pigmento va attuandosi la riduzione verso il centro, nella sostanza della periferia s'incomincia ad intravedere un accenno di divisione o lobulare od in piccole masse allungate nella sostanza bianca della periferia (2); la divisione procede, sembra, con notevole rapidità, fino a farsi completa, cioè fino a rendersi ben distinta e ad interessare chiaramente tutto lo spessore del corpo (FIG. 24 a 28). È quale risultato ed espressione di quest'ultima fase del processo di sviluppo che veggonsi comparire certi corpi di singolare regolarità ed eleganza, costituiti da un nucleo centrale che risulta da un piccolo e stipato accumulo di granuli di pigmento e di una serie di corpicciuoli (5-8-10) rotondi o piriformi, regolarmente disposti attorno all'ammasso di pigmento, con quella regolarità con cui i petali periferici di una margherita sono disposti intorno al disco centrale

(1) S'intende che non esistono limiti precisissimi di tempo e forma, si notano anzi sempre forme di passaggio le quali fanno riconoscere che lo sviluppo non procede in tutti i corpi in modo esattamente parallelo.

(2) Nell'indicare il periodo nel quale incomincia la segmentazione, mi riferisco a quanto si può scorgere nei preparati a fresco, non trattati con reattivi di sorta; coll'impiego delle sostanze coloranti (soprattutto bleu di metilene) si fa manifesto che detto processo di segmentazione già incomincia nei corpi con pigmento disseminato.

(FIG. 28, 29, 30). — In una fase immediatamente successiva, e che frequentemente si presenta mentre si sta facendo l'osservazione, i corpi piriformi od ovali, regolarmente disposti a corona, assumono forma globosa, si spostano alcun poco gli uni dagli altri, si disaggregano, scomparisce la tenue sostanza che ad essi forma un comune involucro (FIG. 33), ed è quale risultato di questa ulteriore trasformazione che si presentano gli irregolari gruppi di rotondeggianti corpicciuoli nel numero di 4-6-8-12, in mezzo ai quali, in un punto centrale od in uno periferico ancora vedesi il solito piccolo ammasso di pigmento (FIG. 31, 32). Da questo punto ha luogo una rapida scomparsa di tutte le forme di segmentazione; essa incomincia ad effettuarsi in poca precedenza del brivido e si protrae durante il primo periodo della febbre. Riguardo a tale fatto, è ovvia la supposizione che i globetti, resi liberi e che solo eccezionalmente si possono scoprire nei preparati di sangue, vadano a stazionare in qualche organo (milza ?) per ricomparire il giorno successivo forieri di un nuovo successivo accesso febbrile sotto forma di corpuscoli non pigmentati (plasmodii) che rappresentano la prima fase di un nuovo ulteriore ciclo. — Certo è che le piccole masse pigmentali abbandonate dai globetti resultanti dalla segmentazione vengono abbastanza rapidamente assunti e verosimilmente distrutti dai globuli bianchi.

È dopo aver rilevato le suesposte particolarità di sviluppo che nella descrizione ho designato: 1º) Col nome di *corpi pigmentati prossimi al completo sviluppo* quelli nei quali la sostanza globulare o non è rappresentata che da un sottile anello periferico, oppure è già scomparsa, residuandone dei corpi bianchicci con granuli pigmentati regolarmente disseminati (maturazione, FIG. 19, 21); 2º) Col nome di *corpi pigmentati a sviluppo completo*, e con accennata segmentazione quelli nei quali il pigmento tende a concentrarsi nel mezzo e già incomincia ad intravedersi la suddivisione della sostanza bianca periferica (FIG. 22 a 27); 3º) Col nome di *corpi con segmentazione in atto*, quelli nei quali la divisione della parte periferica è già completa e dove i corpicciuoli, già ben individualizzati, si presentano regolarmente disposti intorno al nucleo pigmentato del centro (forme a margherita, FIG. 31, 32), oppure formano piccoli irregolari gruppetti (FIG. 28 a 30).

A proposito delle accennate diverse fasi di avanzato sviluppo, un altro dettaglio vuol essere menzionato:

Che i corpi pigmentati, col progressivo sviluppo invadano tutta la sostanza globulare e si sostituiscano alla medesima, in modo che di essa non resti più alcun apparente residuo, è quanto accade nella grandissima maggioranza dei casi; ma anche questa legge ha la sua

eccezione, e questa è rappresentata dai casi nei quali la maturazione e segmentazione accade prima che la sostanza globulare sia stata completamente consumata; a questa eccezione si riferiscono le forme di cui nella FIG. 34 ho riprodotto un solo esemplare, dove tutte le forme di maturazione e di segmentazione si vedono circondate da un più o meno spiccato cerchio di sostanza globulare. — Forme sifatte le ho vedute estremanemte rare in due o tre casi, discretamente numerose in un solo.

Finalmente, devesi rilevare non esser raro il caso in cui, durante la stessa osservazione microscopica, si assista alla completa segmentazione di corpi nei quali prima la divisione era appena o punto accennata. — È superfluo il dire che non posso escludere il dubbio che all'acceleramento del processo influiscano le anormali condizioni dell'ambiente; è però certo che le stesse forme già segmentate esistono nel sangue all'atto della sua uscita dai vasi; ciò può essere facilmente provato col sovrapporre alla puntura cutanea, affine di fissare all'istante gli elementi, una goccia di una soluzione all'1 % d'acido osmico.

* * *

Quanto maggiore è stata la mia cura di mettere in evidenza le deduzioni che emergono da questi studî, tanto più grande mi si presenta la necessità di dichiarare che non credo esse equivalgano a leggi generali comprendenti tutte le febbri intermittenti malariche; lungi da ciò, affermo che quelle deduzioni non rappresentano che una parzialissima legge riferibile ai tipi di febbre malarica verificati nelle condizioni di tempo e di luogo sotto le quali ho fatto queste ricerche, cioè alla febbre quartana semplice, alla quartana doppia, alcune quotidiane e talune irregolari. Riguardo alla terzana si può anzi dire, a priori, che il parassita rappresentante l'infezione malarica, deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni.

Se, a convincermi dell'esistenza di altre leggi all'infuori di quelle qui sviluppate, non fosse bastato il fatto in sè della molteplicità delle forme che rappresentano il materiale infettivo e la precisa constatazione che ai reperti diversi da quello tipico del quale mi sono prevalentemente occupato, corrispondono andamenti clinici diversi (1);

(1) Ad esempio, i plasmodii propriamente detti esistenti da soli sono legati ad un meno regolare decorso della febbre, associati ai corpi pigmentati, tendono a complicare ed a rendere meno regolare il quadro clinico che suole essere portato da questi ultimi. In parecchi casi parvemi che la presenza dei plasmodii manifestasse la propria influenza col rendere meno netto il carattere dell'intermittenza, e ciò fino a dare alla febbre quasi il carattere di remittente.

una prova evidente mi sarebbe fornita dal caso (unico sui 40), nel quale l'alterazione del sangue era rappresentata dalla presenza di corpi semilunari, o globosi od ovali liberi, e da plasmodii contenuti nei globuli rossi. La forma clinica era di febbre intermittente a tipo irregolarissimo, con accessi che ricorrevano quotidianamente (qualche volta con forma subentrante), senza ora fissa.

Essendo questa la prima volta che reperto siffatto mi si presentava, tentai subito verificare se quei corpi tanto singolari presentassero un ciclo di sviluppo analogo a quello dei corpi pigmentati contenuti nei globuli rossi ed un corrispondente rapporto col decorso della febbre; ma le moltiplicate osservazioni fatte negli 8 giorni durante i quali, per cortese concessione del Prof. GROCCO (al cui comparto spettava), si tenne l'ammalato in osservazione, nulla di preciso mi hanno permesso di verificare. Ed è soltanto in linea di probabilità che io ammetto che le fasi di successivo sviluppo sieno rappresentate dalle forme globose, ovali, allungate, più o meno semilunari, ecc. (tutte pigmentate), che in ordine successivo si vedono riprodotte nelle FIG. 35 a 43 (1). Ed è ancora in linea di grande probabilità che ritengo le forme semilunari alla loro volta vadano incontro ad un processo di segmentazione, analogo a quello descritto pei corpi pigmentati nei globuli rossi, e sarebbe pure in qualche corrispondenza cogli accessi febbrili che tal processo si verificherebbe. È certo, ad esempio, che le forme globose (sono queste soprattutto che inclino a mettere in rapporto col processo di segmentazione) veggonsi comparire in coincidenza degli accessi, e precisamente in qualche precedenza e durante il periodo ascendente di esso. L'estrema irregolarità del tipo febbrile, per cui non eravi mezzo di precisare quali forme corrispondessero ai diversi momenti dell'apiressia o degli accessi, fu la sicura causa dell'impossibilità di sorprendere le leggi di sviluppo dei corpi; evidentemente stavano di fronte forme appartenenti a generazioni diverse e nessun dato di certezza esisteva, massime per un primo caso per poter riconoscere che certe forme rappresentassero l'inizio, altre la fine del ciclo di sviluppo.

* * *

Per quanto, massime in questo ordine di studî, io riconosca la suprema necessità di essere circospetti nelle deduzioni, pure, di fronte alla serie di fatti che a quest'ora, intorno alla natura dell'infezione

(1) Che nel loro sviluppo cotesti corpi abbiano rapporti diretti coi globuli rossi, a me non fu dato di poterlo verificare; la tenue appendice semivescicolare che le forme semilunari presentano nella loro concavità, in nessun caso parvemi richiamasse l'aspetto della sostanza globulare.

malarica, si possono dire accertati, ed in prima linea io scorgo le scoperte da Loro fatte, mi sembra che il patologo abbia ormai incontestabile diritto di mettere l'infezione medesima nel dominio delle affezioni parassitarie. Nel mio ristretto ordine di studî, la constatazione del regolare ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati, i quali rispetto ai plasmodii propriamente detti certo non rappresentano che una fase di sviluppo più avanzata e perfetta e soprattutto lo aver verificato che gli accessi sono legati col processo di segmentazione, mi sembrano nuovi e non insignificanti argomenti in favore di quella dottrina. Epperò, io stimo che alla proposizione, ipoteticamente da Loro avanzata, che i corpicciuoli derivanti dalla segmentazione rappresentino *delle nuove generazioni di elementi parassitari*, a quest'ora sia lecito attribuire il valore di una decisa affermazione.

Pavia il 20 dicembre 1885

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1 a 6. — Globuli rossi ognuno dei quali contiene un plasmodio (*Plasmodium malariae* di MARCHIAFAVA e CELLI): Fig. 1, in istato di riposo; Fig. 2 a 6 in preda a movimenti ameboidi più o meno vivaci.

Fig. 7 a 12. — Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli: Fig. 7 a 10 in stato di riposo o con lievissimi movimenti ameboidi; Fig. 11 e 12 con vivaci e molto pronunciati movimenti ameboidi (fatto eccezionale).

Nella febbre quartana semplice e tipica queste forme si trovano durante il primo giorno d'epiressia.

Fig. 13 a 18. — Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piuttosto grandi; questi ultimi hanno invaso la metà od i due terzi circa del relativo corpuscolo rosso.

Nella febbre quartana semplice e tipica queste forme si trovano durante il secondo giorno di apiressia.

Fig. 19 20. — Globuli rossi nei quali il corpo pigmentato ha invaso quasi tutta la sostanza globulare; di quest'ultima nella Fig. 19 ancora si scorge un sottile anello periferico; nella Fig. 20 non vi ha più che una traccia in un punto marginale del corpo pigmentato.

Queste forme rappresentano l'ultima fase di distruzione dei globuli rossi invasi dai corpi pigmentati; nelle febbri come sopra, esse trobansi, 6-8-10 ora prima dell'accesso, però sempre in compagnia di alcune forme appartenenti alle fasi successive.

Fig. 21. — Corpo pigmentato attorno al quale non v'ha più traccia di sostanza globulare; il pigmento e irregolarmente disseminato in tutto lo stroma bianchiccio del corpo medesimo.

Fig. 22 a 25. — Corpi pigmentati nei quali il pigmento è in via di riduzione verso il centro. Gli svariati aspetti sotto i quali durante questa fase si presenta l'ammasso pigmentale sono accidentali e non hanno particolare significato; perchè date le opportune condizioni, durante l'osservazione microscopica (verosimilmente per

effetto della contrattilità delle piccole masse protoplasmatiche fra le quali si trova disseminato il pigmento), si può assistere a vivaci mutamenti delle strie pigmentali.

Fig. 26 a 28. — Corpi pigmentati con pigmento già completamente ridotto al centro e nei quali il processo di segmentazione, già accennato in alcune delle fasi precedenti, va man mano diventando più pronunciato.

Nelle febbri suddette le forme rappresentate nelle Fig. 21 a 28 vanno rapidamente acquistando la prevalenza nelle ultime ore (2-6 circa) che precedono l'accesso.

Fig. 29 e 30. — Corpi pigmentati con regolare scissione già compiuta (forme a margherita).

Nelle febbri come sopra, forme siffatte accennano alla vicina insorgenza della febbre o già coincidono coll'iniziale elevarsi della temperatura.

Fig. 31 e 32. — Ultima fase della segmentazione dei corpi pigmentati; i globetti risultanti dalla segmentazione sono già notevolmente disgiunti; appartengono a questa categoria i più irregolari gruppetti ci corpiccioli che spesso trovansi insieme od in sostituzione. - Forme immediatamente precedenti l'accesso; esse rapidamente diminuiscono per scomparire del tutto a febbre sviluppata; quelli che talora persistono a periodo più o meno inoltrato della febbre sono corpi di sviluppo ritardato.

Fig. 33. — Forme corrispondenti a quelle delle Fig. 29 e 30: persistenza di un tenue velamento di sostanza entro la quale sono contenuti i globetti derivanti dalla segmentazione.

Fig. 34. — Riproduce il reperto eccezionale relativo ai corpi pigmentati che arrivano alla fase di segmentazione entro i globuli rossi, cioè prima che la sostanza globulare sia stata completamente distrutta.

Fig. 35 a 43. — Diverse forme (globose, ovali, a bastoncino, semilunari) di corpi pigmentati *liberi* riscontrati in uno solo sui 40 casi studiati a Pavia. Le differenti figure verosimilmente corrispondono a diverse successive fasi di sviluppo negli stessi corpi; però non si può dire accertato che le fasi di sviluppo veramente si succedano nell'ordine con cui sono disposte le figure.

ANCORA SULL'INFEZIONE MALARICA

COMUNICAZIONE

FATTA DAL

Prof. CAMILLO GOLGI

ALLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI PAVIA

Adunanza del 5 giugno 1886

ANCORA SULL'INFEZIONE MALARICA

COMUNICAZIONE

FATTA DAL

Prof. CAMILLO GOLGI

ALLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI PAVIA

Adunanza del 5 giugno 1886.

Egregi Colleghi,

Mi permetto di richiamare alla vostra memoria come nella nostra adunanza del 3 aprile p. p. (1), nell'esporvi in riassunto i risultati delle mie osservazioni sull'infezione malarica, sintetizzando i più notevoli fatti trovati, io abbia asserito che nella febbre quartana e sue combinazioni il ritorno degli accessi è in rapporto col ciclo di sviluppo di quei tali corpi pigmentati (rappresentanti uno fra i varî reperti caratteristici della malaria), che crescendo entro i globuli rossi se ne appropriano la sostanza fino alla completa distruzione, dopo di che si segmentano per dare origine a nuove generazioni le quali, ricominciando il ciclo, portano seco altri successivi accessi. Riferendomi poi alle contingenze diagnostiche pratiche, non mi sono peritato ad asserire che, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un'accesso febbrile, così, tenendo conto delle diverse fasi di sviluppo di quei corpi, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza di un'accesso fra uno oppure fra due giorni, e perfino se in quell'organismo stiano elaborandosi le condizioni per un solo accesso oppure per due o per tre, che si succederanno ad un giorno di distanza. Tutto questo, s'intende, in base al solo esame del sangue.

Nè io mi sono dissimulato la gravezza di queste affermazioni, volli anzi accentuarla, dichiarando che le medesime erano tali da richiedere una ben seria documentazione. E siffatta documentazione io mi sono studiato di fornirla, non già con teorici ragionamenti, nè

(1) *v.* n. 47 di questa Gazzetta. Verbali delle adunanze delle Società med. chir. di Pavia. Archivio per le Scienze mediche Fasc. 1° vol. X pag. 109. *Sull'infezione malarica.* Lettera ai Signori Prof. E. MARCHIAFAVA e Dr. A. CELLI; con una tavola cromolitografica.

con raffronti cervellotici, ma col dar conto di minuziose, lunghe, pazienti osservazioni sul sangue di molti febbricitanti, osservazioni fatte giorno per giorno a più riprese, spesso ora per ora, coll'intento di sorprendere tutte le più minute trasformazioni che, in relazione col decorso del processo febbrile, presentano quelle forme che ho insistito a designare colla non compromettente denominazione di corpi pigmentati, ritenendo io per ora non sufficienti i criterî per una precisa classificazione in questo o quell'ordine degli esseri organizzati.

E qui, egregi colleghi, permettetemi un altro richiamo: cioè la dichiarazione fatta di non credere che quelle deduzioni equivalessero a leggi generali comprendenti tutte le febbri intermittenti malariche; lungi da ciò ho affermato che esse non rappresentavano che una parzialissima legge riferibile ai tipi di febbri malariche verificati nelle condizioni di tempo e di luogo sotto le quali avevo fatto le mie ricerche; cioè quartana e sue combinazioni (quartana semplice doppia, alcune quotidiane e talune irregolari). Riguardo alla terzana, così mi sono testualmente espresso: « *si può dire a priori che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni* ».

Cotesta supposizione si presenta ovvia qualora si rifletta che, compiendo il microrganismo della quartana il suo ciclo di sviluppo in tre giorni, con nessuna combinazione di maturazione si può avere un'accesso a giorni alterni.

Orbene, è per la conferma ed illustrazione dell'asserto or ora ricordato che anche questa sera ho desiderato di intrattenervi brevemente.

Dopo alcuni mesi di tregua, che io dovetti argomentare dall'assoluta mancanza di ammalati di febbre intermittente nelle mie sale O e P, in queste ultime settimane la malaria dell'Agro Pavese ha presentato un lieve risveglio, fatto palese da un gruppo di febbri periodiche, accolto nel nostro Nosocomio. Ed è notevole che, mentre nei mesi d'autunno mi sono quasi esclusivamente imbattuto in casi di quartana semplice o doppia, i casi d'ora, invece, tutti di infezione recente, furono di terzana.

Quattro casi appartenenti al mio comparto, nei quali coll'esame del sangue verificai i fatti di cui farò parola più avanti, m'avevano fatto intravvedere che anche per la terzana esiste una legge analoga a quella da me trovata per la quartana, cioè che il periodo di ritorno degli accessi febbrili, anche nella terzana è in rapporto col ciclo di sviluppo delle forme pigmentate, contenute nei globuli rossi, che anche in questi casi formavano il caratteristico reperto per la malaria.

Se non che il grado lievissimo dell'infezione cui corrispondeva un reperto scarsissimo, mentre da una parte rendeva assai difficile fare, colla indispensabile precisione, le verifiche relative alle modificazioni del reperto, dall'altra in tutti quattro i casi è avvenuto che, per l'influenza esclusiva delle migliorate condizioni igieniche, dopo soli due o tre giorni l'infezione si è spontaneamente estinta; mi riescì quindi impossibile ottenere risultati così precisi da poterli descrivere con sicurezza.

Devo alla squisita gentilezza del collega ed amico Prof. RIVA se in un caso di ben accentuata terzana appartenente alla sua clinica, seguendo l'andamento della malattia pel periodo di ritorno di quattro accessi, ho potuto raccogliere una serie di dati, pei quali mi credo autorizzato formulare un'altro *frammento* di legge.

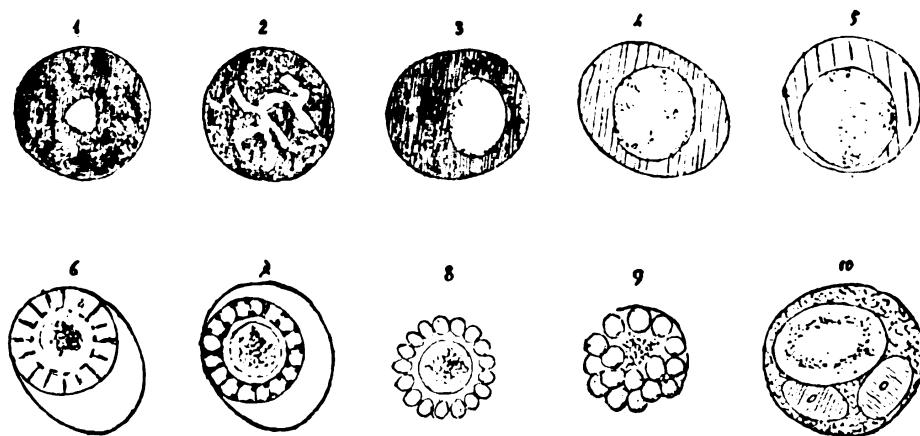
Stimando superfluo riportare in questa comunicazione i dati storico–clinici e le note giornaliere relative ai reperti forniti dall'esame del sangue, esame fatto prima, durante e dopo gli accessi, con quella insistenza che è indispensabile per formarci un esatto criterio circa il valore delle modificazioni che si svolgono, mi limiterò ad esporre le deduzioni che stimo di poter trarre dai fatti osservati.

Anche nella terzana, almeno in una certa categoria di casi (1), l'alterazione più caratteristica è rappresentata dall'esistenza nel sangue di forme che, per le ragioni anzidette io persisto a chiamare *corpi pigmentati*. Riguardo a questi voglio subito rilevare che, ad onta dell'identico nome, rispetto alle forme di cui ho descritto lo sviluppo per la quartana, presentano differenze: biologiche, morfologiche ed anche relative al loro modo di comportarsi rispetto ai globuli rossi entro i quali vivono e crescono.

Le differenze morfologiche concernono tanto le prime fasi dello sviluppo quanto le ultime. Riservandomi di far parola delle seconde nell'accennare il modo con cui si effettua la segmentazione, riguardo alle prime noterò come, durante l'inizio dello sviluppo (prime ore del giorno di apiressia), essi corpi differiscono da quelli della quartana per alcunchè di più tenue, di più delicato e pei contorni molto meno distinti, sicchè, immersi come sono nella sostanza globulare, molto meno facilmente possono essere veduti (FIG. 1); in generale, alla mattina del giorno di apiressia vedonsi quasi sprovvisti di pigmento, che però vanno rapidamente acquistando nel corso della giornata. Il pigmento si presenta in forma di granuli di estrema finezza, dotati di

(1) Credo tanto più necessario insistere in queste mie espressioni restrittive, in quanto che, anche per altri fatti a quest'ora intraveduti o verificati, sono convinto dell'esistenza di altri reperti e di altre leggi.

vivace movimento oscillatorio. In tale inizio di sviluppo codesti corpi sono contrattili ed eseguiscono vivaci movimenti ameboidi che si manifestano coll'invio e retrazione di propaggini, spesso molteplici e ramificate, le quali a guisa di tentacoli si spingono in ogni direzione del globulo arrivando non di rado fino alla periferia del medesimo. Siffatte propaggini protoplasmatiche presentano ordinariamente un tenue rigonfiamento alla loro estremità, ed è in questo che di regola sono raccolti i granellini pigmentati (FIG. 2). Nel periodo compreso fra due accessi, essi pure subiscono un graduale accrescimento per effetto del quale, da forme aventi il diametro di $^1/_5$ od $^1/_4$ di globulo rosso, arrivano a forme del diametro di $^2/_3$ o $^3/_4$ del globulo ospitante; raramente superano questo limite (FIG. 3, 4, 5). A tal punto vanno incontro ad una serie di metamorfosi che caratterizzano la segmentazione per la produzione di nuovi esseri; la quale segmentazione però ha luogo con modalità alquanto diverse, rispetto a quelle che ho dettagliatamente descritto e disegnato per la quartana.

Lo sviluppo ora accennato parimenti si compie nel periodo compreso fra due accessi, cioè in due giorni, mentre i corpi pigmentati della quartana compiono il loro ciclo in tre giorni.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Successive fasi di sviluppo dei corpi pigmentati appartenenti a casi di febbre terzana.

Fig. 1. — Forma iniziale di corpo pigmentato situato entro un globulo rosso (piccola e tenue massa protoplasmatica con pochissmi granellini di pigmento); il corpo pigmentato è in istato di riposo; — si riferisce alle prime ore del giorno di apiressia.

Fig. 2. — Una fra le svariatissime forme assunte, per effetto del movimento ameboide, da un corpo pigmentato nelle prime fasi dello sviluppo. I granellini di pigmento sono quasi esclusivamente situati nell'estremità un po' rigonfiata delle propaggini protoplasmatiche.

Fig. 3. — Corpo pigmentato con sviluppo alquanto più inoltrato (ore verso sera del giorno di apiressia) ed in istato di riposo; i granellini di pigmento sono più abbondanti. La sostanza del globulo è già molto pallida.

Fig. 4. — Id. id. (prime ore del giorno dell'accesso); i granellini di pigmento sono in notevole abbondanza ed irregolarmente disseminati; stanno però con qualche prevalenza nella zona periferica del corpo; movimento oscillatorio vivacissimo dei medesimi granuli.

Fig. 5. — Id. id. fase un po' più inoltrata (approssimativamente dalle 9 alla 11 ant. del giorno dell'accesso, verificandosi quest'ultimo verso il tocco). Incominciano le trasformazioni che mettono capo alla segmentazione; il pigmento tende a lasciar libera una parte del protoplasma del corpo per concentrarsi poi con un punto circoscritto del medesimo. La sostanza globulare è quasi del tutto scolorata.

Fig. 6. — Id. id. fase ancora più inoltrata (in poca precedenza dell'accesso). Ridottosi il pigmento al centro del corpo, nella parte periferica di questo s'accenna la differenziazione di una zona nella quale comincia ad intravvedersi una suddivisione in segmenti. La sostanza globulare del tutto scolorata, è ridotta ad un velamento tenuissimo e diffivilmente rilevabile.

Fig. 7. — Id. id. fase di poco più inoltrata; la segmentazione della zona periferica suddetta è già ben pronunciata. Sostanza globulare id. id.

Fig. 8. — Id. id. Segmentazione già compiuta. La parte centrale del corpo pigmentato, rispetto ai globetti periferici è nettamente deliminato, in guisa di presentarsi quale corpo ben individualizzato entro il quale è contenuto tutto il pigmento; i globetti risultanti dalla segmentazione, sono regolarmente disposti alla periferia del corpo contenente il pigmento, risultandone un insieme che richiama il fiore di girasole. Sostanza globulare del tutto scomparsa.

Fig. 9. — Tondeggiante accumulo di globetti risultanti da una segmentazione apparentemente interessante tutta la sostanza di un corpo pigmentato. Seconda modalità del processo di segmentazione secondo il testo.

Fig. 10. — Globulo bianco binucleato contenente un corpo pigmentato.

Anche nella terzana l'insorgenza dell'accesso coincide colla segmentazione, s'intende non entro limiti rigorosamente determinati, ciò che di leggeri si comprende, qualora si consideri che nel sangue i corpi pigmentati non si trovano tutti nello stesso punto di sviluppo bensì a qualche distanza (1-2-3 ore).

Negli accessi forti, che sempre corrispondono alla presenza di più abbondanti corpi pigmentati, la segmentazione incominciando poco prima dall'inizio della febbre (il quale inizio è cosa ben diversa dal brivido) si protrae per 1-2 ore della febbre sviluppata; negli accessi lievi invece, la segmentazione pare si compia in precedenza.

Riguardo al modo di agire sui globuli rossi entro i quali prendono stanza, i corpi pigmentati che in questo periodo ho potuto studiare differiscono notevolmente da quelli studiati nello scorso autunno. Questi ultimi (1) mentre coll'ingrandirsi progressivamente distrug-

(1) Veggansi figure dal 7 al 20 della tavola annessa alla citata mia memoria.

gono la sostanza globulare in modo che il colore della medesima non viene o quasi alterato, tanto che anche l'ultimo residuo, avente forma di sottile anello o di semicerchio, conserva sempre il caratteristico colore giallognolo, i primi invece spiegano rapidamente la loro azione sulla sostanza colorante, per cui accade che, fino dalle prime fasi dello sviluppo, i globuli invasi, conservando inalterato il loro diametro, si presentano scolorati. Alla mattina del secondo giorno, la sostanza globulare già si presenta in forma di una più o meno larga areola attorno al corpo, così pallida che appena può essere veduta; direbbesi quasi che pel suo alimento, il corpo si appropria soltanto l'ematina lasciando apparentemente intatto lo stroma globulare. È a questo punto che nel corpo incominciano le diverse trasformazioni che mettono capo alla segmentazione, la quale, come già dissi, si effettua non soltanto in modo alquanto diverso da quello verificato nei corpi pigmentati della quartana, ma nemmeno ha luogo coll'uniformità per questi descritta. Constatai finora due maniere di segmentazione un po' diverse l'una dall'altra, ed inclino ad ammetterne una terza, sebbene non sia riescito a verificarla con un'evidenza che mi autorizzi a descriverla.

Le diverse fasi della prima maniera sono riprodotte nelle qui annesse figure 5, 6, 7, 8; esse accadono con notevole rapidità, e qualora il sangue venga raccolto nell'adatto periodo (principio della febbre), non è difficile assistere al loro svolgimento nel campo microscopico.

Ecco come si svolge il processo: avvenuta la riduzione del pigmento verso il centro del corpo pigmentato, nella parte più periferica del medesimo si accenna un certo differenziamento di sostanza che si appalesa colla comparsa di un anello contornante il corpo; in tale anello presto compariscono delle indeterminate strie divisorie radiate, che, mano mano accentuandosi, indicano una frammentazione in numerose particelle di sostanza bianchiccia (15–20). Queste particelle si individualizzano sempre più, assumendo forma prima ovale poi globosa; i globetti alla lor volta si accentuano, si distaccano gli uni dagli altri e si presentano infine come altrettanti ben individualizzati globuletti disposti a corona attorno ad un disco centrale. Mentre ciò accade, la parte interna del corpo, nella quale si è ridotto il pigmento, alla sua volta si delimita nettamente dalla parte periferica ed il confine fra essa ed i globetti si vede tracciato da un distinto orlo, espressione di una membranella limitante.

Per circostanze diverse, tra le altre quella del notevole diametro che questi corpi centrali presentano, non escludo che dopo l'abbandono dei globetti periferici, essi si mantengano attivi e dotati di una ulteriore produttività.

Mentre va pronunciandosi l'individualizzazione dei globetti, lo stroma del globulo rosso, già prima ridotto ad un velamento per la sua trasparenza appena percettibile, scomparisce.

Il secondo modo di segmentazione dà luogo a forme corrispondenti alla figura 9.

Ridottosi il pigmento al centro, ivi formando un piccolo e stipato ammasso (identico a quello dei corpi pigmentati della quartana), non soltanto la parte periferica, ma tutta la sostanza bianchiccia del corpo subisce il graduale differenziamento che conduce alla formazione dei globetti; così in luogo di formarsi la elegante disposizione ricordante il fiore di girasole delle figure 6, 7, 8, si formano dei tondeggianti ammassi di globetti, che corrispondono agli irregolari accumuli delle figure 28–29–30–31 di MARCHIAFAVA e CELLI (1).

Il terzo modo di segmentazione che parmi di poter ammettere, lo suppongo in rapporto con un processo di vacuolizzazione da me veduto in parecchi corpi pigmentati; mi propongo di precisare ciò con ulteriori osservazioni.

Metto per ultimo in nota un altro dettaglio, cioè la constatata presenza di corpi pigmentati, entro i globuli bianchi, talora in evidente stato di disgregazione, talora ben conservati e con pigmento oscillante (FIG. 10). Avendo ciò verificato, nel periodo nel quale l'infezione andava spontaneamente e rapidamente estinguendosi, parmi che, massime col fondamento di ben noti altri fatti, sia non infondata la supposizione che esso rappresenti uno degli elementi di cui si debba tener conto per spiegare appunto lo spontaneo estinguersi dell'infezione malarica.

Riferendomi ora per un momento al caso della clinica del Prof. RIVA, voglio ancora rilevare un dato richiesto dall'esattezza dell'esposizione e che, venendo in aggiunta degli altri identici, ma più numerosi dati contenuti nella citata mia memoria, alla sua volta acquista valore dimostrativo.

Nell'ammalato in discorso, durante i primi giorni di degenza, la febbre presentossi col tipo di terzana duplicata (accesso quotidiano, alternandosi un'accesso forte ad uno debole). Ebbene, analogamente a quanto accade nei casi di quartana complessa (quartana duplicata, alcune quotidiane, parecchie irregolari), anche qui gli accessi erano in relazione con due distinte categorie di corpi pigmentati, arrivanti rispettivamente alla segmentazione a giorni alterni (sviluppo in 2 giorni); al forte accesso corrispondeva la maturazione di abbondanti

(1) E. MARCHIAFAVA ed A. CELLI. Nuove ricerche sulla infezione malarica. Archivio per le Scienze mediche. Vol XI pag. 311.

corpi pigmentati, di scarsi al debole. Se non che, già al quarto giorno di degenza, cioè nella giornata del piccolo accesso, la corrispondente categoria di corpi pigmentati era divenuta così scarsa che, per trovarne poche unità, è stato necessario un'esame di circa 1 ora ½ dedicato a 3 o 4 preparati. Codesto risultato fece argomentare che l'accesso sarebbe o del tutto mancato o sarebbe stato lievissimo; non s'ebbe infatti che un lieve rialzo di temperatura, solo valutabile col raffronto delle temperature collaterali. Quanto avvenne pel debole accesso s'è pure verificato per l'accesso forte. In corrispondenza del 3º accesso (riescito più debole dei precedenti), il reperto microscopico era stato scarsissimo; nel giorno poi in cui doveva verificarsi il 4º è stato necessario passare in rassegna ben 4 o 5 preparati, impiegando in questo esame circa due ore, per scoprire 5 o 6 globuli contenenti corpi pigmentati. Secondo le previsioni, l'accesso è mancato, ne' più è ricomparso.

Tutto questo, ripeto, coll'appoggio del maggior corredo di osservazioni dimostrative concernenti la quartana, mette in evidenza alcuni corollari, che corroborano la legge generale, cioè: 1º) che esiste un rapporto proporzionale tra l'intensità degli accessi e la quantità dei microrganismi malarici esistenti nel sangue; 2º) che qualora la quantità degli stessi microrganismi sia discesa ad un *minimum*, il cui livello non è con precisione determinabile (probabilmente varia nei diversi individui), essi diventano impotenti a produrre nel sangue il grado di alterazione valevole a provocare l'accesso febbrile (1); 3º) che, come un gruppo di quotidiane e di irregolari entra nell'ingranaggio di maturazione dei microrganismi della quartana (che compiono il loro ciclo in 3 giorni) così, verosimilmente un'altro gruppo di quotidiane e forse di irregolari, entra nell'ingranaggio di maturazione dei microrganismi proprî della terzana (che compiono il loro ciclo in 2 giorni) (2).

(1) Noto qui incidentalmente, ben lontano dal volerne trarre argomento per considerazioni speciali, alterazione del colore del sangue (passaggio dal color rosso vivo al color rosso cupo) che frequentemente con maggiore o minor grado si verifica nel periodo in cui sta svolgendosi il processo di segmentazione, o periodo di graduale salita della febbre, alterazione che può facilmente essere veduta nella goccia di sangue estratta da un polpastrello colla puntura di uno spillo.

(2) Un altro caso di terzana duplicata studiato in questi giorni, mi ha fornito risultati identici.

IL FAGOCITISMO NELL'INFEZIONE MALARICA

NOTA

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

IL FAGOCITISMO NELL'INFEZIONE MALARICA

NOTA

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI (1)

Intendo richiamare brevemene la vostra attenzione sopra un fatto, il quale sebbene nello studio dell'infezione malarica non abbia che una importanza secondaria, anzi io vorrei quasi chiamarlo un episodio nello svolgimento di quel processo, tuttavia è sicuramente di un certo interesse anche dal punto di vista della dottrina parassitaria.

Trattasi della presenza entro i globuli bianchi del sangue circolante, della milza e verosimilmente del midollo delle ossa, di granuli o cumuli pigmentali e di vere forme malariche, presenza che potendo essere verificata in ben determinati periodi di ciascun accesso febbrile e in certe fasi del decorso dell'infezione, acquista il valore di una legge collegantesi ad altre note leggi.

A proposito di *fagocitismo*, o proprietà che hanno certi elementi dell'organismo nostro di inglobare e distruggere altri elementi morti o poco attivi ed anche materiali estranei coi quali vengono a contatto, parmi non inutile rilevare, che se non è nuovo il fatto indicato con quella parola, se da molto tempo è pur noto per quale fra le proprietà biologiche delle cellule, quel fatto può compiersi, non è men vero, che il fatto stesso, da un nuovo punto di vista ora considerato e con altri criteri interpretato, acquistò una ben maggiore importanza, permettendo di ravvicinare fatti disparatissimi, riguardo ai quali nessuno avrebbe sospettato un'analogia.

Così è che, ad esempio, l'assorbimento della mielina delle fibre nervose degenerate e la stessa emigrazione dei leucociti dai vasi nel processo infiammatorio, poterono essere ravvicinate al processo di assorbimento delle fibre muscolari della coda del girino o alla distruzione del tessuto larvale di alcuni insetti.

Così è che il processo di distruzione del sangue stravasato od iniettato in cavità od entro parenchimi, distruzione che ha luogo per opera dei globuli bianchi, e, corrispondentemente, la formazione

(1) Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia nella seduta del 19 maggio 1888. (*Riforma clinica*, 28 maggio 1888 N. 123, 29 maggio 1888 N. 124, 30 maggio 1888, N. 125).

delle cellule globulifere sì normali che patologiche, trovarono un riscontro nella distruzione dei microrganismi (del carbonchio, della erisipela, della febbre ricorrente, della setticoemia, ecc.) che, per opera dei globuli bianchi ha luogo nei casi nei quali l'organismo attaccato trovasi in grado di resistere all'opera micidiale dei microrganismi medesimi.

Ed è ancora in base a questi stessi criteri che anche la genesi delle cellule giganti, normali e patologiche, potè alla sua volta essere ravvicinata, e così, forse, rischiarata, al quadro che puossi sorprendere nella cavità somatica di taluni metazoi allorchè entro di essa si iniettino dei grossi granuli di carminio (1).

Tutti questi fatti si svolgerebbero in base ad una legge essenzialmente eguale, cioè la tendenza, legata alla contrattilità del protoplasma, degli elementi giovani e più attivi dell'organismo ad appropriarsi per distruggerle, parti od elementi sia appartenenti all'organismo medesimo, sia estranee, le quali o perchè morte o perchè inattive, o perchè dotate di azione specificamente deleteria (microrganismi) possono riuscire dannose. La graduale distruzione a cui le parti inglobate, non esclusi i microrganismi vanno incontro quando però questi non acquistino il sopravvento rispetto ai fagociti, avverrebbe per effetto di vera azione digerente esercitata dal protoplasma inglobante (digestione intracellulare).

Se trattisi propriamente di una *digestione intracellulare*, funzione che, riguardo ai nostri globuli bianchi, sarebbe espressione di una proprietà filogenetica da riferirsi geneologicamente alla vera digestione intracellulare riconosciuta nei protozoi amebiformi, se e fino al qual punto sia fondata la dottrina secondo la quale la ragione dell'immunità naturale od acquisita, ad es. mediante gli innesti preventivi, dovrebbe essere ricercata nella maggiore o minore attività e capacità digerente dei fagociti e nella capacità che essi hanno di avere il sopravvento sui microrganismi invasori, son questioni che parmi non sia il caso di discutere ora, nè certo potrebbero essere risolte col materiale di cui io posso disporre. E parmi abbia pure un valore secondario la discussione intorno al concetto teleologico che i fatti dianzi ricordati debbansi considerare quali manifestazioni della lotta per l'esistenza. Attenendomi alle mie osservazioni, sull'in-

(1) I numerosi studi pubblicati da METSCHNIKOFF per sviluppare le sue teorie del fagocitismo, vennero dallo stesso A. riassunti nella seguente memoria: « Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes » *Annales de l'Institut* PASTEUR 1888. Veggasi inoltre la seguente esposizione riassuntiva del Dr. R. FUSARI: « La digestione intracellulare negli organismi e la sua importanza nella patologia ». (*Gazzetta degli Ospedali*, n. 39, 40, 41, 1887).

fezione malarica, mi basta di rilevare come anche nello svolgimento dei processi che caratterizzano tale malattia, il fagocitismo abbia una parte caratteristica e costante, compiendosi quale funzione regolarmente periodica di alcuni elementi, funzione che ha per risultato la distruzione non soltanto del prodotto del ricambio materiale degli specifici microrganismi malarici (melanina), ma altresì di molti fra gli stessi microrganismi.

Devo qui subito rilevare, che nemmeno rispetto all'infezione malarica è nuova la conoscenza dei fatti riferibili al fagocitismo.

Senza mettere in conto le osservazioni di FRERICHS (1) di GRIESINGER (2) di ARNSTEIN (3) di KELSCH (4) le quali, mentre risalgono ad una epoca che precede quella caratterizzata dalle nuove conquiste intorno alla natura del veleno malarico, concernono il solo pigmento, è dovere ricordare che LAVERAN – lo scopritore delle forme parassitarie intorno alle quali ora più specialmente si discute, – sin dal 1880, nel dar conto delle sue ricerche, fra i reperti caratteristici della malaria annoverava la presenza nel sangue « specialmente dopo i parossismi febbrili » di leucociti contenenti granuli di pigmento o leucociti melaniferi dai quali egli rilevava il facile differenziamento rispetto ai « corpi ialini pigmentati » pure esistenti nel sangue dei malarici.

E di tal fatto LAVERAN dava una giusta interpretazione mettendolo in rapporto coi noti esperimenti sulla inglobazione dei granuli di cinabro iniettati nel circolo, e ammettendo che il pigmento fosse lasciato libero per effetto della disgregazione dei parassiti malarici.

A quest'ordine di fatti si riferisce l'osservazione di MARCHIAFAVA e CELLI della presenza nel sangue in taluni casi gravi di infezione malarica di « cellule bianche globulifere (cioè contenenti globuli rossi talora con corpi pigmentati) o pigmentifere » (5).

Se non che fino ad ora si è trattato di osservazioni staccate, quasi incidentali, non già della verifica di una vera e regolare funzione dei

(1) FRERICHS, *Clinica delle malattie del fegato*. Napoli 1867.

(2) GRIESINGER, *Traité des maladies infectieuses*, trad. franc. 2ª ediz. Paris, 1877 p. 44.

(3) ARNSTEIN, *Bemerkungen uber melanemie und melanose*. *Archivi di* VIRCHOW, vol. 61.

(4) KELSCH, *Contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Observation sur l'anémie, la mélanémie et la mélanose palustre. Archives de Physiol. nor. et path.* t. 2.

(5) MARCHIAFAVA e CELLI. *Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione malarica*. Memorie della Regia Accademia dei Lincei, 1883-84.

Detti. *Nuove ricerche sulla infezione malarica*. Archivio per le Scienze Mediche, vol. IX, 1886.

globuli bianchi legata al tipico andamento dei processi malarici od eventualmente destinata ad influire su di essi.

A questo speciale intendimento furono invece dirette talune osservazioni contenute nella seconda fra le comunicazioni sull'infezione malarica che io ebbi l'onore di fare a questa Società (1).

Infatti rilevato il fatto, da me accertato, della presenza nel sangue circolante di globuli bianchi contenenti dei microrganismi malarici pigmentati, talora ben conservati, talora in istato di disgregazione, dichiarava che « avendo io verificato quel reperto specialmente nel periodo nel quale l'infezione andava spontaneamente e rapidamente estinguendosi, parevami non infondata la supposizione che il fatto medesimo rappresentasse uno degli elementi da mettersi in conto per spiegare lo spontaneo estinguersi dell'infezione malarica ».

Successivamente METSCHNIKOFF nello sviluppare la sua tesi generale sull'importanza e significato del fagocitismo, mise in conto anche le mie osservazioni, ed appoggiandosi su tre osservazioni proprie, dichiarava d'aver potuto convincersi di un'azione spiccatissima dei fagociti anche nelle febbri malariche ed asseriva essere soprattutto i macrofagi della milza e del fegato che compiono quella funzione. Vero è però che nel rapporto della malaria le osservazioni di METSCHNIKOFF hanno un significato più dottrinale che di un nuovo contingente di studî; egli non verificava il fagocitismo nel sangue circolante ma nel cadavere senza dire che l'interpretazione che egli dà del modo di formarsi dei cumuli di pigmento è evidentemente inesatto.

Nello speciale riguardo dell'infezione malarica ben più interessanti e dimostrative sono le osservazioni di fagocitismo riferite da GUARNIERI (2) MARCHIAFAVA e CELLI (3); i quali in base alle stesse osservazioni, fatte sul fegato, anatomicamente studiato dal primo, e nei preparati di sangue appartenente a febbricitanti dai secondi, non esitavano ad applicare incondizionatamente le dottrine di METSCHNIKOFF descrivendo « quale vera lotta fra i plasmodii e i globuli bianchi » il modo con cui nel campo microscopico un globulo bianco riesciva ad inglobare e disgregare un plasmodio pigmentato libero.

Durante lo studio dei casi di malaria occorsimi negli scorsi mesi, io ho richiamato l'attenzione anche sulla parte che spetta ai globuli

(1) C. GOLGI. *Ancora sulla infezione malarica*. Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia nell'adunanza del 5 giugno 1886. *Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886.

(2) Dott. GIUSEPPE GUARNIERI. Ricerche sulle alterazioni del fegato nella infezione da malaria. *Atti della R. Accademia medica di Roma*. Serie II, vol. III 1887.

(3) E. MARCHIAFAVA ed A. CELLI. Sulla infezione malarica. *Atti della R. Accademia medica di Roma*. Serie II, vol. III, 1887.

bianchi sullo svolgimento del processo morboso e così, mentre riconfermava le precedenti osservazioni circa la probabile influenza del fagocitismo sullo spontaneo estinguersi dell'infezione (e questo nel nostro Ospedale e il caso ordinario rispetto alle febbri provenienti dal contado) poteva verificare altre particolarità meritevoli d'essere registrate, e che coordinate con altri dati permettono di formulare la seguente legge: « Il fagocitismo è processo che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione che si compie con precisabili modalità in corrispondenza di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed in determinati periodi di ciascun accesso febbrile ».

In relazione col decorso delle febbri intermittenti, il periodo nel quale, esaminando il sangue circolante, si possono sorprendere le manifestazioni del fagocitismo incomincia con l'insorgere dell'accesso, apparisce più spiccato a 3 o 4 ore da tale insorgenza (e qui si presenta ovvia la supposizione che sullo sviluppo del fagocitismo influisca lo stesso processo febbrile, nel senso che l'elevarsi della temperatura del sangue renda più vivaci i movimenti ameboidi dei globuli bianchi), termina alcune ore dopo la fine dell'accesso medesimo: – trattasi di un periodo di 8 a 12 ore; però durante questo periodo circa il modo di presentarsi delle forme fagocitarie notansi differenze, la cui regola di successione costituisce altra fra le note caratteristiche del processo.

Siccome il periodo di insorgenza degli accessi coincide con la maturazione e segmentazione delle forme malariche (con qualche precedenza di tali fasi) così nel detto periodo accade di poter sorprendere globuli bianchi contenenti tanto intere forme malariche in procinto di segmentarsi (forme a margherita o a rosetta) o già disgregate (globetti allontanati dalla corrispondente massa pigmentale e sparsi entro il protoplasma dei globuli bianchi) quanto isolate masse di pigmento (uniche o parecchie entro un solo globulo bianco) masse che rimaste libere dopo il compimento della segmentazione vennero allora inglobate dai globuli bianchi.

I globuli bianchi *melaniferi* sono sempre in numero di gran lunga maggiore dei *plasmodiiferi*, sempre però e questi e quelli nel sangue circolante sono scarsi, anzi i secondi si possono riscontrare con certa facilità soltanto nei casi di infezioni molto intense.

L'azione dissolvente o digerente del protoplasma dei globuli bianchi sul pigmento e sulle forme malariche non tarda a manifestarsi svolgendosi entro un limitato numero di ore; e l'espressione di azione siffatta si ha nelle graduali trasformazioni che, ripetendo a brevi intervalli l'esame del sangue si possono verificare nelle sostanze inglobate; così è che mentre nel principio del periodo fagocitario incontransi glo-

buli bianchi con forme malariche intere o in via di segmentazione, identiche a quelle che nello stesso periodo incontransi libere, oppure con globi melanici identici a quelli che stanno nel mezzo delle forme malariche mature, nelle ore successive, invece, incontransi globuli contenenti le stesse forme in istato di disgregazione sempre più avanzata fino a ridursi allo stato di finissime granulazioni di pigmento. Dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, dopo il successivo accesso.

Nelle febbri quartane e terzane tipiche, la scena ripetesi entro un periodo così ben determinato e con tale regolarità, che, facendo l'esame nei precisi periodi suindicati, si può sempre avere la certezza di scoprire qualcuna delle forme in discorso: anzi questa legge costituisce altro fra i dati in base ai quali, col solo esame del sangue, possiamo giudicare essere preesistito ed approssimativamente da quante ore, un accesso febbrile.

Nelle febbri intermittenti, duplicate o triplicate od irregolari, in relazione col più vicino ripetersi degli accessi e del succedersi e sovrapporsi irregolare delle fasi, naturalmente anche le manifestazioni fagocitarie perdono il carattere di regolare periodicità, di modo che il giudizio di cui sopra può diventare assai difficile.

Il significato dell'accertata presenza di attive forme malariche entro i globuli bianchi e della distruzione periodicamente regolare e costante che di un cospicuo numero di esse si compie, non può sfuggire a nessuno.

Infatti è troppo evidente che se tutti i parassiti malarici periodicamente arrivanti a maturazione (in capo a 2 giorni nelle terzane, a 3 giorni nelle quartane) completassero invariabilmente il loro ciclo in modo che tutti gli 8-12 e più giovani plasmodii risultanti dalla segmentazione dovessero invadere altrettanti globuli rossi per ricominciare infatti il ciclo, è troppo evidente, dico, che la regola sarebbe che ogni febbre intermittente malarica dovrebbe progressivamente aggravarsi, sì da trasformarsi in perniciosa. Invece accade che, in corrispondenza di ciascun accesso, e forse, almeno in parte, per effetto della stessa temperatura febbrile, i globuli bianchi provvedono alla distruzione di un cospicuo numero di parassiti, tanto che, massime se l'attività dei globuli è favorita dalla buona alimentazione nel nostro ambiente il caso più comune è che l'infezione vada progressivamente estinguendosi (1).

(1) Studiando l'azione fagocitaria dei globuli bianchi delle rane rispetto al *bacillus subtilis*, GALLEMAERTS ha potuto verificare che lo stato generale di nutrizione ha una grande influenza sulla intensità e rapidità del processo. Nelle rane la cui nu-

Riguardo alla diffusione e grado con cui il processo fagocitario svolgesi nell'organismo, si presenta ovvia la supposizione che quello che noi possiamo dimostrare nel sangue circolante, non sia che un piccolo lato di tutto il quadro, in misura ben più pronunciata avverandosi esso nella milza, midollo delle ossa e forse nel fegato. Rispetto alla milza questa supposizione certamente corrisponde al vero: infatti una serie di punture spleniche da me eseguite in corrispondenza dei diversi periodi degli accessi febbrili, ed anche durante l'apiressia, mi ha fornita l'opportunità di verificare che, soprattutto in corrispondenza delle fasi iniziali degli accessi, nella polpa splenica le varie forme fagocitarie di regola sono in proporzione di gran lunga maggiore che nel sangue circolante, e che veramente spesso vi abbondano le grandi cellule contenenti cospicuo numero di globi' melanici. Quanto al fegato invece, l'unico caso di puntura all'uopo eseguita nell'inizio di un accesso, certo, non mi autorizzerebbe ad ammettere che in tale organo i parassiti malarici s'accumulino in misura eccezionale; se non che trattandosi di una sola osservazione non potrei escludere che con le punture io non abbia assorbito che puro sangue. Solo per induzione si potrebbe parlare del midollo delle ossa, trattandosi di organo sottraentesi all'osservazione clinica.

Altro punto che ebbi desiderio di rischiarare è quello se la chinina eserciti una qualsiasi influenza sullo svolgersi del fagocitismo. In proposito a priori potrebbero farsi due supposizioni, ambedue razionali, sebbene opposte. L'una che analogamente a quanto accade nello spontaneo estinguersi dell'infezione, la guarigione provocata dalla chinina sia per avventura favorita da un aumento dell'attività fagocitaria dei globuli bianchi, dal che potrebbe derivare una rapida distruzione dei parassiti malarici; l'altra avente il suo fondamento nelle note esperienze di BINZ intorno all'azione paralizzante della chinina nei movimenti ameboidi dei globuli bianchi, che, viceversa, per effetto della chinina il fagocitismo sia abolito o scemato.

Le osservazioni che, con questo speciale obiettivo ho potuto fare, non mi concedono di pronunciarmi decisamente in favore della seconda supposizione avendo potuto sorprendere delle classiche forme fagocitarie anche durante l'azione della chinina; sembrami ad ogni modo di poter dire che sotto l'influenza di questo farmaco il fagocitismo sia stato in diminuzione e che per ciò al farmaco medesimo – nelle dosi ordinarie –

trizione era assai difettosa, perchè conservate da parecchi mesi nella stagione invernale, vide che, come i movimenti del protoplasma dei globuli bianchi erano molto più lenti, molto meno spiccati erano i fenomeni fagocitarî, che nelle rane ben nutrite. (D. E. GALLEMAERTS « De l'absorption du bacillus subtilis par les globules blancs ». *Bulletin de l'Accadémie de Bruxelles*, 1887).

si possa in realtà attribuire per lo meno una temporanea azione alcun poco inibitiva sui movimenti ameboidi. Devo però aggiungere che in qualche caso m'è sembrato che in seguito alle somministrazioni della chinina il fagocitismo si pronunciasse più tardi che nelle circostanze ordinarie.

È di fatto assai verosimile che l'azione fagocitaria dei globuli bianchi entri in iscena dopo l'uccisione dei parassiti malarici fatta dalla chinina, ma su questo punto le mie osservazioni sono molto incomplete tanto da dover deplorare che la mancanza del materiale di studio non mi abbia concesso di girare attorno all'argomento nel modo che avrei desiderato.

Una nuova questione che a proposito del fagocitismo in generale venne recentemente sollevata (1) ed è questione che ha un appiglio in altre controversie riguardanti il significato teleologico da METSCHNIKOFF attribuito al fagocitismo (lotta per l'esistenza fra le cellule e parassiti) e se i globuli bianchi possano appropriarsi soltanto i microrganismi morti o che stanno per morire, sicchè i primi, seconda l'espressione di WEIGERT, fungono soltanto da « crematorî », oppure se i globuli bianchi, come crede METSCHNIKOFF, possano assalire e divorare anche i microrganismi viventi.

Il reperto da me registrato di globuli bianchi contenenti plasmodii maturi e che entro lo stesso protoplasma globulare effettuano il processo di segmentazione, evidentemente è favorevole alla opinione di METSCHNIKOFF; io però accerto il fatto senza voler entrare punto nella controversia teleologica, la quale, secondo il mio modo di vedere non ha soluzione obbiettiva possibile.

(1) *v.* su questa e le precedenti questioni i seguenti lavori: C. WEIGERT (*Fortschritte der Medicin*, 1887, n. 22). J. CHRISTMAS-DIRCKINCK HOMFELD. *Ueber Immunität und Phagocitose.* (*Fortschritte der Medicin*, 1887, n. 13). El. METSCHNIKOFF. *Kritische Bemerkungen über Aufsatz des Herrn.* I. v. CHISTMAS-DIREKINCK-HOMFELD. *Ueber Immunität und Phagocytose* (*Fortschritte der med.*, 1887, n. 17). – *v.* sullo stesso argomento le note di WEIGERT e di METSCHNIKOFF nel n. 3 dei *Fortschritte der med.* 1888.

INTORNO AL PRETESO "BACILLUS MALARIAE"

DI

KLEBS, TOMMASI-CRUDELI E SCHIAVUZZI

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

INTORNO AL PRETESO “BACILLUS MALARIAE„ (1)

DI

KLEBS, TOMMASI-CRUDELI E SCHIAVUZZI

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

I.

Annunzio di importanza veramente eccezionale dava il Prof. TOMMASI-CRUDELI alla R. Accademia dei Lincei, nella sua adunanza del 4 aprile 1886:

Dall'aria dei dintorni malarici di Pola d'Istria, il Dott. BERNARDINO SCHIAVUZZI aveva ottenuto la coltura pura di uno schizomicete bacillare, assolutamente identico al bacillo che lo stesso TOMMASI-CRUDELI e KLEBS avevano precedentemente descritto col nome di *bacillus malariae.*

I preparati che nel fare l'importante comunicazione venivano dal TOMMASI-CRUDELI presentati ai Lincei, stavano a prova dell'asserita identità. Però lo stesso Prof. TOMMASI-CRUDELI assennatamente rilevava, che, se non poteva esservi dubbio sulla identità morfologica del bacillo di SCHIAVUZZI con quello precedentemente descritto come rappresentante del fermento malarico, pel coronamento della dimostrazione che l'annunciato bacillo di Pola fosse veramente il *bacillus malariae,* mancava la dimostrazione della sua specificità patogenica.

« Se si arriverà a produrre per mezzo dello schizomicete isolato da SCHIAVUZZI », così pronunciavasi il Prof. TOMMASI-CRUDELI, « le febbri che abbiano tutte le caratteristiche cliniche ed anatomiche delle febbri da malaria, la questione etiologica potrà considerarsi come risoluta » (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*).

Non corrispondono all'assennato riserbo contenuto in questa prima parte della comunicazione, le osservazioni che il Prof. TOMMASI-CRUDELI nella stessa adunanza ha voluto fare in aggiunta; per es., che i corpi ameboidi descritti da MARCHIAFAVA e CELLI e che gli stessi supposero di natura parassitaria, altro non fossero che l'espressione di una degenerazione del protoplasma dei globuli rossi....; nè esser

(1) *Archivio per le Scienze cliniche*, Vol. 13°, N. 5, 1889.

fatto che possa sorprendere quello dei movimenti ameboidi, giacchè « *ogniqualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva graduale, esso acquista una motilità più o meno manifesta e talvolta ragguardevolissima ».....; che « in *molti stati febbrili* il protoplasma dei globuli rossi si distrugge, convertendosi in lunghi filamenti incolori i quali hanno movimenti vivacissimi e nuotano nel plasma del sangue, flagellando e spostando i globuli rossi ancora intatti ».

Da chi fosse stata fornita la dimostrazione che le forme ameboidi, descritte da MARCHIAFAVA e CELLI, altro non fossero che una espressione della degenerazione dei globuli rossi, il Prof. TOMMASI-CRUDELI certo non avrebbe potuto dirlo, giacchè, fino allora, nessuno aveva pur pensato di accingersi a siffatta dimostrazione. È bensì vero che al Congresso Medico Internazionale di Copenaghen, tenutosi nel 1884, il Prof. TOMMASI-CRUDELI aveva espresso l'opinione che le alterazioni del sangue dei malarici, nel precedente anno descritte da MARCHIAFAVA e CELLI, si dovessero interpretare quali manifestazioni di un processo degenerativo; ma trattossi semplicemente di un'opinione personale o di un'ipotesi alla quale, evidentemente, non potevasi attribuire il significato di una dimostrazione.

Quali siano gli *stati febbrili* nei quali dovrebbe essere così facile verificare la distruzione dei globuli rossi e la loro conversione in mobili filamenti, TOMMASI-CRUDELI nemmeno avrebbe potuto farcelo sapere; nè io potrei supporre egli abbia pensato di assimilare le condizioni in cui i globuli rossi possono trovarsi nel sangue circolante dei febbricitanti, con quelle dei noti sperimenti di SCHULTZE. D'altra parte è notorio che le caratteristiche alterazioni dei globuli rossi nei malarici, ancora più che durante la febbre lieve o mediocre od alta, si trovano nell'apiressia (su ciò che puossi riscontrare nei diversi periodi delle febbri intermittenti, io ho ripetutamente richiamata l'attenzione dei patologi); mentre la formazione dei filamenti mobili derivanti dalla decomposizione dei globuli rossi, secondo i noti sperimenti di SCHULTZE, ha luogo quando nei preparati di sangue fuori dell'organismo la temperatura è artificialmente portata a 52 C. (1) (non a 42°–48° C., come a TOMMASI-CRUDELI è piaciuto di scrivere nella sua nota) (2).

E molto meno avrebbe potuto appoggiare l'asserzione sua che movimenti ameboidi, simili a quelli verificati nel così detto *plasmo-*

(1) *Archiv für mikroskopische Anatomie*, vol. 1°, pag. 26, 1865.

(2) L'errore è tanto grave, e di tal natura da cambiare rilevantemente il valore dell'argomentazione, che, parmi, avrebbe meritato, da parte dell'A. una correzione in qualcuna delle note da lui successivamente pubblicate.

dium malariae, si possano parimenti verificare *ogni qualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva.

Ma se poco addicentisi al riserbo scientifico parvero i giudizi espressi nelle righe qui ricordate, ancora meno giustificabili ne si presentano altri giudizi ed asserzioni esistenti in una successiva nota ai Lincei, per es.: che la segmentazione dei parassiti malarici « descritta da GOLGI » (segmentazione che a lui piacque di tradurre come formazione di un *detrito granulare*) « si vede frequentissimo nei globuli rossi del sangue quando si disorganizzano, anche se vengono disorganizzati da un'azione violenta, quale è quella che esercitano su di essi le scariche elettriche »; e per meglio precisare, il TOMMASI-CRUDELI, non si è peritato ad asserire, che la mia figura rappresentante l'inizio del processo di segmentazione dei parassiti malarici « trova il suo esatto parallelo nella FIG. III di ROLLET che rappresenta il primo effetto di una scarica elettrica sul globulo rosso del sangue della rana » ! (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, seduta del 2 maggio 1886).

Davvero che nel leggere asserzioni come queste, si è obbligati a credere, che, lungi dall'aver studiato nel vero i fatti sui quali si pronunciava, il Prof. TOMMASI-CRUDELI non si è nemmeno presa la briga di fare un riscontro delle figure mie con quelle di ROLLET !

* * *

Se non che, tutto questo non rappresenta che un preludio nello svolgimento della controversia.

Devo ora soggiungere che quanto vi era di incompleto riguardo al significato della comunicazione fatta nell'aprile, parve trovasse il suo completamento nel seguente nuovo annuncio, che, il 5 dicembre di quell'anno, lo stesso Prof. TOMMASI-CRUDELI faceva all'Accademia dei Lincei.

Il bacillo dell'atmosfera malarica di Pola, già riconosciuto morfologicamente identico al così detto *bacillus malariae*, ed ottenuto in coltura pura da SCHIAVUZZI; nelle mani di questi « s'è dimostrato veramente capace di produrre, nei conigli, febbri aventi tutte le caratteristiche delle febbri di malaria; e negli animali infettati mediante colture purissime di quel bacillo, i globuli rossi del sangue subiscono quelle alterazioni che MARCHIAFAVA e CELLI hanno descritto come caratteristiche dell'infezione malarica » (*Rend. della R. Accademia dei Lincei*).

Dall'intonazione dei giudizi precedenti di TOMMASI-CRUDELI si può facilmente argomentare quali dovessero essere i suoi giudizi nuovi, dopo l'annuncio qui accennato e più ancora dopochè un autorevole osservatore parve aver dimostrato che le alterazioni dei globuli

rossi giudicate caratteristiche della malaria, si possono, quando si voglia, con espedienti semplicissimi, artificialmente riprodurre.

Di plasmodii della malaria non doversi più parlare, così proclamava TOMMASI-CRUDELI, essere espressione di *infatuazione* quanto in Italia e fuori era stato scritto a proposito del così detto plasmode; infine la questione della natura delle alterazioni da MARCHIAFAVA-CELLI e GOLGI giudicate caratteristiche della malaria, *essere ormai brillantemente risoluta* (*Rend. della R. Accademia dei Lincei*, seduta del 1º maggio 1887).

A questo punto è pur necessario io dichiari, che se tutte codeste proclamazioni e l'eco da esse derivata, han potuto in me suscitare un sentimento di tristezza, pel tono con cui eran fatte, non valsero però mai a far entrare la più tenue ombra nel campo delle mie convinzioni.

Nè mi son commosso di più, quando lessi che il celebre botanico di Breslau, FERDINANDO COHN, in una lezione tenuta nel giugno 1887 presso la Schlesichen Gesellschaft für vaterlandische cultur, asseriva che, in seguito a soggiorno in Pola, aveva potuto verificare l'esattezza delle esperienze di SCHIAVUZZI, e dichiarandole decisive nella questione, s'impegnava di pubblicarle nell'autorevole periodico, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, da lui diretto.

Egli è che le mie convinzioni erano appoggiate, non già su dati dottrinali o sopra verifiche fatte alla leggera, ma su centinaia di osservazioni con scrupolosa cura raccolte ed insistentemente controllate e che qui e altrove (ho fatto osservazioni, non soltanto a Pavia, ma anche nella maremma toscana, ed in diverse località malariche della Sardegna) io aveva l'oppurtunità di riconfermare e far constatare ai colleghi l'esistenza e l'esattezza delle leggi che ebbi la fortuna di verificare, sia intorno allo sviluppo dei parassiti malarici, sia riguardo alla corrispondenza del ciclo evolutivo di essi col ritorno degli accessi febbrili.

Riguardo alle constatazioni di COHN, trovai facile darmene ragione non essendo punto strano che un cultore della biologia vegetale abbia potuto credere le oscillazioni termiche presentategli da SCHIAVUZZI, espressione di accessi di terzana o quotidiana, mentre, a quel grado, nei conigli, sono invece oscillazioni perfettamente normali. Se erano presentate come patologiche da medici, come potevano non essere giudicate tali da un botanico ?

Per egual ragione non potè recarmi sorpresa che lo stesso COHN giudicasse corrispondenti alle alterazioni malariche, le alterazioni dei globuli rossi rappresentate da semplici spazi chiari o da altre deformazioni diverse (quelle riprodotte nelle figure di SCHIAVUZZI),

come sempre si riscontrano anche nel sangue dei conigli sani. Egli non sarebbesi certamente a quel modo pronunciato, se qualche volta avesse veduto forme malariche vere. Però da uno scienziato di grande merito, quale è il COHN, era da aspettarsi maggior cautela di giudizio in cose di non stretta sua competenza.

Infine chi abbia per unico obbiettivo della ricerca, la conoscenza dei fatti, lungi dal sentirsi turbato pei non ponderati giudizi che dovetti menzionare, dallo svolgersi delle controversie intorno alla natura dell'infezione malarica, non poteva che ritrarre argomento di soddisfazione: i risultati dei nuovi studi sulla malaria sonosi diffusi con rapidità corrispondente al valore ad essi attribuito, ed ora può ben dirsi che i risultati medesimi sono accettati quale sicuro patrimonio della scienza da tutti quei patologi, che, seguendo attivamente i progressi di essa, usano studiare le questioni col controllo dei fatti: dato il giusto indirizzo, quanti han voluto, poterono verificare i caratteristici reperti della malaria; ora anzi, perfino accade che taluni osservatori, punto scrupolosi di tener conto dei lavori altrui, ridescrivono come nuovi, fatti da tempo conosciuti (1).

Se non che, di fronte alle insistenti e recise contestazioni delle nuove conoscenze, ed alle altrettanto recise affermazioni di fatti contrari, io non potevo non sentire il dovere di verificare, per mio conto, il valore delle contestazioni medesime. E poichè il perno della questione ormai era rappresentato dai risultati delle esperienze di SCHIAVUZZI col bacillo da lui isolato dall'aria dei dintorni di Pola, stimai conveniente rivolgermi allo stesso Dott. SCHIAVUZZI, affine di ottenere una *autentica* coltura del bacillo in questione.

Il Dott. SCHIAVUZZI, con una cortesia della quale gli rendo grazie, ha prontamente soddisfatto la mia richiesta inviandomi una coltura in agar del bacillo da lui e da TOMMASI-CRUDELI battezzato come *bacillus malariae*.

È superfluo il dire che appena venuto in possesso della preziosa coltura, senza frapporre indugio intrapresi le osservazioni di controllo; ma dopo i primi risultati, dei quali darò conto in seguito, giudicai di doverle sospendere, perchè, trattandosi di esperienze di controllo, parvemi precetto elementare mettermi con esattezza nelle condizioni sperimentali seguìte dallo SCHIAVUZZI, il cui lavoro, fino allora, era soltanto preannunciato.

Finalmente il già famoso lavoro, preannunciato alla Accademia dei Licei fino dal 4 aprile 1886, fatto argomento di un nuovo preannun-

(1) Per es. COUNCILMAN recentemente descrisse il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, che già da tre anni venne, con maggior esattezza, da me descritto.

zio il 5 dicembre dello stesso anno, ancora una volta preannunciato da COHN nel giugno 1887, è comparso nell'aprile di quest'anno; ed era ancora il Prof. TOMMASI-CRUDELI che lo presentava ai Lincei all'8 di detto mese (1).

Ed ecco un brano dei commenti che accompagnarono la presentazione:

« ..... Nella figura 5ª della tavola corredante la pubblicazione, sono raffigurate le degenerazioni subite dai globuli rossi del sangue negli animali inoculati col *bacillus malariae;* degenerazioni che erano state interpretate da insigni patologi italiani ed esteri come rappresentanti lo sviluppo di un parassita animale nell'interno di quegli elementi. Questo preteso parassita..... *non esiste.* Se ne riproducono *tutte* le forme che lo simulano, a volontà, ogniqualvolta si fanno morire lentamente i globuli rossi del sangue in una cavità chiusa del corpo dei mammiferi o degli uccelli.....Sarebbe desiderabile che la convinzione, essere la causa della malaria riposta nel *bacillus malariae,* si faccia rapidamente strada nel mondo scientifico, onde riparare, in parte almeno, alla *perdita di tempo prezioso* che si è fatto, spendendo nove anni in *sterili controversie* morfologiche ».

Io devo ancora alla cortesia del Dott. SCIAVUZZI, se, verso la metà del maggio u. s. ho potuto alla mia volta venir in possesso della tanto aspettata pubblicazione sulla malaria di Pola.

Se raramente verificossi il caso di tanta aspettazione preliminare, creata per un lavoro scientifico in corso, non meno raramente credo sia avvenuto che la delusione pel contenuto del lavoro sia stata così completa come quella derivata dalla lettura di questo sulla malaria di Pola.

A giustificare questa mia dichiarazione, basterebbe un breve esame critico della memoria; tuttavia, alle osservazioni critiche, io intendo far seguire anche una documentazione colle esperienze di controllo che ho dianzi accennate.

Qual era il compito che doveva prefiggersi il Dott. SCIAVUZZI colle ricerche intraprese ? – Eccolo, secondo le stèsse sue parole, che son pur quelle del Prof. TOMMÀSI–CRUDELI: « dimostrare che coll' inoculazione del *bacillus malariae* si possono produrre delle febbri presentanti tutti i caratteri clinici ed anatomici delle febbri di malaria ».

In qual modo l'A. abbia soddisfatto quel compito, può esser detto in poche righe, giacchè, riguardo all'azione patogenica del sup-

(1) Dott. BERNARDO SCHIAVUZZI. « Untersuchungen über die malaria in Pola. Sonderabdruck aus: *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* herausgegeben von Dr. FERDINAND COHN. Editore J. U. Kerne in Breslau, 1888.

posto *bacillus malariae*, il corredo sperimentale di documentazione in verità, sarebbe inferiore all'aspettazione, anche se questa fosse stata negativa.

Trattasi di un esperimento eseguito a circa un mese di distanza in due diversi conigli: totale conigli n. 2, esperimenti n. 4.

In seguito all'iniezione della coltura pura del suo bacillo, l'A. fece metodiche misurazioni della temperatura rettale nei detti due conigli; e avendo verificato che giornalmente (nelle ore antimeridiane) avvenivano remissioni di alcuni decimi di grado, con certe irregolarità nell'andamento (qualche maggior aumento ora al 4°, ora al 5° giorno) con molta ingenuità, l'A. da ciò deduce l'esistenza di febbri intermittenti col tipo di quotidiana o di terzana. Il Dott. SCHIAVUZZI osserva bensì che l'esperimento venne intorbidato dallo sviluppo di ascessi od anche di gangrena nel luogo dell'iniezione, ma non per questo, egli sentesi meno sicuro di identificare le curve termometriche dei suoi due conigli, con quelle delle febbri malariche.

Degli stessi due animali sperimentati, l'A. esaminava il sangue, trovandovi, oltre i globuli normali, alcuni deformati « come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni altri il cui contenuto centrale era più delimitato e più splendente ». I globuli così alterati li dichiara corrispondere alle alterazioni descritte come caratteristiche dell'infezione malarica. Vedremo appresso in qual senso depongano le figure dimostrative che corredano il lavoro.

Nel plasma sanguigno, lo SCHIAVUZZI scopriva, insieme a rari bacilli, molte granulazioni colorantisi coll'azzurro di metilene. Per determinare la natura di questi granuli, coltivava il sangue in cellette microscopiche, e dopo 24 ore vedeva in esse brulicare dei bacilli « i quali, mediante la colorazione colla fucsina, dimostravansi quali veri bacilli malarici » ! E con ciò egli dichiara fino all'evidenza dimostrato « che i granuli altro non erano che le spore del *bacillus malariae* ».

Eguale sviluppo di *bacilli malarici* otteneva coltivando il succo splenico e quello delle ghiandole linfatiche addominali.

Uccisi i due conigli ed esaminatane la milza, risultava che questa aveva, nell'uno, dimensione maggiore, nell'altro, dimensione minore in confronto della milza di un coniglio sano.

Per le dettagliate conclusioni delle sue ricerche, lo SCHIAVUZZI si riferisce a quelle precedentemente formulate dal Prof. TOMMASI-CRUDELI nella nota da questi presentata ai Lincei nella seduta dell'8 dicembre.

Dopo aver testualmente riportata tale nota, l'A. chiude la parte sperimentale del suo lavoro con questa sorprendente conclusione: « *L'Accademia dei Lincei in Roma ha quindi confermate le mie ipotesi*

e crede che da me sia stata fornita la dimostrazione che l'unica causa della malaria è il BACILLUS MALARIAE *trovato da Klebs e da Tommasi Crudeli* ».

Se questa conclusione sia abbastanza giustificata dalle seguenti frasi scritte da TOMMASI-CRUDELI allo SCHIAVUZZI « *io credo e con me credono i più competenti dell'accademia dei Lincei, che ella abbia risolta la questione della malaria* » lascio ai *più competenti* di cui è qui parola il decidere; per mio conto, riaffermandomi di opinione diametralmente contraria, alle conclusioni di SCHIAVUZZI-TOMMASI-CRUDELI contrappongo le osservazioni ed i dati seguenti:

II.

Ci troviamo adunque in presenza dell'asserzione del Dott. SCHIAVUZZI, insistentemente e con studiata solennità convalidata dal Prof. TOMMASI-CRUDELI, che il bacillo dell'aria di Pola, inoculato nei conigli, in essi produce « delle febbri presentanti tutti i caratteri *clinici* ed *anatomici* delle febbri di malaria ».

Volendo un po' da vicino analizzare il valore di codeste asserzioni, mi occuperò innanzi tutto dei *dati clinici*, i quali, riguardo ai due conigli sperimentati dallo SCHIAVUZZI, sono rappresentati:

1°) Dalle curve termiche giornaliere;

2°) Dalle alterazioni subìte dai globuli rossi del sangue.

1°) *Curve termiche.* — Dalle due curve grafiche che nella tavola del lavoro di SCHIAVUZZI sono indicate col n. I, le quali curve però si riferiscono alla 2ª esperienza eseguita nell'altro coniglio (secondo le tabelle numeriche giornaliere, queste curve dovrebbero invece essere indicate col n. II) il Dott. SCHIAVUZZI deduce nientemeno che quanto segue: « il 1° coniglio nei primi giorni presentava una curva termografica piuttosto irregolare, talvolta col tipo quotidiano, con maggiori aumenti di temperatura ora al quarto ora al quinto giorno, talvolta con accesso di terzana (?) – il 2° coniglio invece aveva continuamente una regolare febbre terzana, talvolta però interrotta da due quotidiane ».

Ebbene è semplicemente impossibile comprendere come il Dott. SCHIAVUZZI sia riescito a scoprire tutte queste cose nelle sue curve, a meno che « le regolari diminuzioni di alcuni decimi di grado » della temperatura giornaliera, che egli fa rilevare, e le corrispondenti giornalieri salite di alcuni decimi, per lui rappresentino altrettanti accessi febbrili. Ma ciò è così grave che entra nei limiti dell'inverosimiglianza.

Per poter darci una ragione delle espressioni che lo SCHIAVUZZI adopera, è pur necessario ammettere egli ignori come il coniglio ap-

partenga a quella categoria di animali, riguardo alla cui media di normale temperatura non si può stabilire una legge precisa, e che perciò le determinazioni termiche riguardanti questo animale hanno un valore essenzialmente relativo. Eppure, consultando qualcuno dei trattati di fisiologia più alla mano, egli avrebbe potuto apprendere essere questa un'antica ed elementare conoscenza, come avrebbe potuto accorgersi che le temperature che figurano nella sua tavola grafica (da lui interpretata nello strano modo che abbiamo veduto) sono tutte – dico tutte – comprese nei limiti della temperatura che, da autorevoli sperimentatori, nel coniglio venne data come normale (p. es. DELAROCHE la mette fra i 39.60 ed i 40.00.

Ora avendo potuto riguardo al fatto che nei conigli quanto a temperatura non esistono norme ben determinate – e nessuno che non sia affatto digiuno di pratica sperimentale può ciò ignorare – è evidente che per dare alle sue osservazioni qualche valore dimostrativo il Dott. SCHIAVUZZI avrebbe dovuto: o eseguire una serie di osservazioni comparative in diversi conigli, oppure, nei due conigli, che furono oggetto de' suoi esperimenti, render possibile un riscontro fra la temperatura dei giorni precedenti e quella dei giorni consecutivi all'iniezione. Sta invece come fatto inconcepibile, che, mentre asserisce di aver tenuto un coniglio di confronto, non si è poi curato di far i riscontri di cui è qui parola.

Pertanto, alle curve che il Dott. SCHIAVUZZI presenta sotto il n. I, il solo rimarco che può farsi è, che, lungi dal dimostrare l'esistenza di una febbre intermittente terzana o quotidiana, com'egli dice, appariscono affatto normali, tanto che *difficilmente potrebbersi trovare, anche nei conigli incontestabilmente sani, curve termiche così regolari*.

Analoghe osservazioni si devono fare alle curve che nella tavola sono indicate col n. II (riferentesi al primo esperimento sui due conigli).

Sebbene, in ambidue i conigli, l'esperimento sia stato intorbitato dallo *sviluppo di ascessi* e da *gangrena* nel punto dell'inoculazione, tuttavia lo SCHIAVUZZI nelle curve medesime ha saputo scoprire l'espressione di « una febbre non evidentemente (*vorwiegend*) terzana, ma piuttosto quotidiana ».

Io mi limiterò a rilevare che in queste curve, fuori dell'andamento normale, emerge solo una salita a 41.00 (nella 1ª) ed a 41.40 (nella 2ª). Ora, considerando la comparsa di ascessi ed insorgenza di gangrena, che, in ambidue i casi, ebbe luogo, non credo valga la pena di discutere se quella salita, verificatasi una sola volta, abbia un valore qualsiasi rispetto alla tesi che lo SCHIAVUZZI s'è prefisso di sostenere.

E qui, poichè trattasi di appurare la serietà di decantati esperimenti, parmi non sia lecito lasciar passare inosservato, come in uno degli ascessi sviluppatisi in seguito all'inoculazione, insieme al pus caseificato, lo SCHIAVUZZI abbia trovato dei *filamenti di un'ifomicete!*

Questo reperto da una parte, il fatto, altrimenti inesplicabile, dello sviluppo della gangrena dall'altra, senza dire dell'abbondante suppurazione avvenuta nel punto dell'innesto, sono dati più che sufficienti per autorizzare dei dubbi gravi sulla scrupolosità di metodo operatorio da parte dello SCHIAVUZZI; e codesti dubbi hanno un necessario riflesso sul valore delle colture di controllo del sangue e dei succhi di organi, di cui dovrò far parola in seguito.

Devo ora ritornare all'interpretazione delle curve termiche. Sebbene il valore negativo di tali curve rispetto all'asserita azione specifica del bacillo di SCHIAVUZZI debba presentarsi evidente a chiunque abbia eseguito qualche esperimento, tuttavia, di fronte alle recise ed insistenti affermazioni di cui ho dato conto, parvemi dovere fare alla mia volta nei conigli una serie di osservazioni termografiche di controllo.

È superfluo il dire che nel fare queste osservazioni, ho tenuto conto delle note circostanze, mettendomi quindi nelle condizioni di evitare le relative cause d'errore, le quali, all'infuori delle differenze di termometro, possono influire sui risultati, ad es. temperatura dell'ambiente, stato di tranquillità, od inquietudine dell'animale durante l'osservazione, precedenti movimenti, maggiore o minore altezza a cui nel retto è spinto il termometro, ecc. (1).

Posso dividere queste osservazioni nei seguenti tre gruppi:

1°) Osservazioni termografiche in conigli del tutto sani;

2°) Osservazioni termografiche in conigli inoculati col bacillo di KLEBS, TOMMASI-CRUDELI e SCHIAVUZZI;

3°) Osservazioni termografiche in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non patogeno.

Osservazioni termometriche nei conigli sani. — Pur sapendo che nulla contengono di nuovo, stimo di dover qui esporre ordinati in tabella e riprodotti in curve grafiche, i risultati di alcune fra queste osservazioni. Mi limiterò a tre sulle otto o dieci eseguite.

(1) Notoriamente da queste diverse circostanze possono derivare, non soltanto le variazioni di alcuni decimi, ma di oltre un grado.

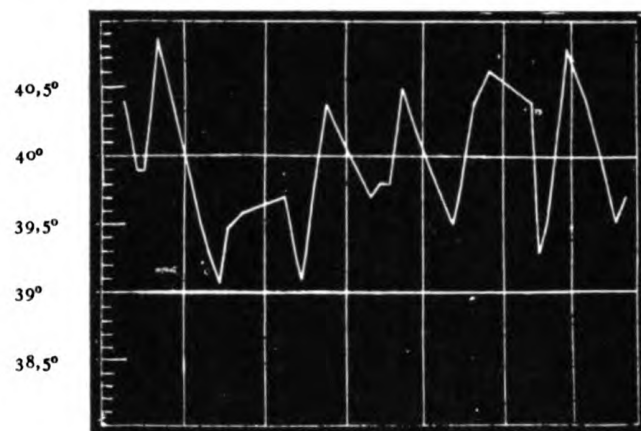
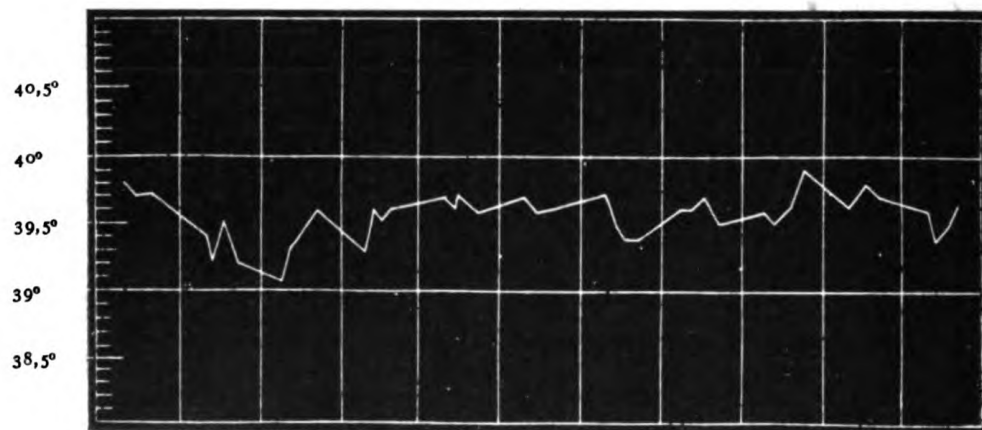
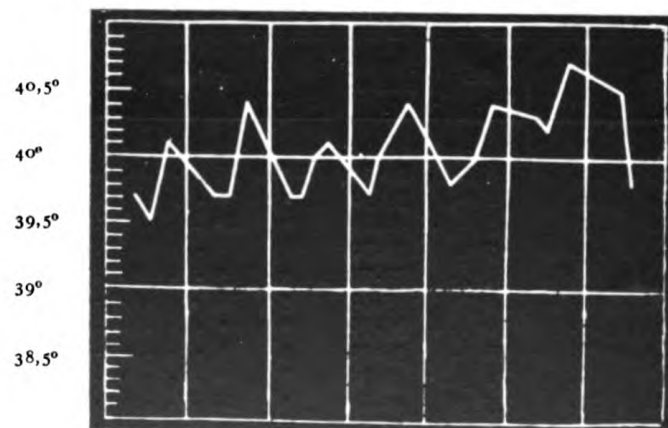
CONIGLIO N. 1. — *Peso gr. 1100; Temp. med. dell'ambiente 25° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Luglio 25	7 a.	40.40	Luglio 28	7 ¼ a.	39.70
» »	10 a.	39.90	» »	10 ¼ a.	39.80
» »	1 p.	39.90	» »	1 p.	39.80
» »	5 p.	40.90	» »	5 p.	40.50
» 26	7 a.	39.30	» 29	7 a.	39.50
» »	10 a.	39.10	» »	1 p.	40.40
» »	1 p.	39.50	» »	5 p.	40.60
» »	5 p.	39.60	» 30	7 ½ a.	40.40
» 27	7 a.	39.70	» »	10 a.	39.30
» »	10 a.	39.10	» »	5 p.	40.50
» »	1 p.	39.50	» 31	8 a.	39.50
» »	5 p.	40.40	» »	1 p.	39.70

CONIGLIO N. 2. — *Peso gr. 1200; Temp. med. dell'ambiente 14° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Sett. 6	10 a.	39.8	Sett. 9	5 p.	39.6	Sett. 13	1 p.	39.7
» »	1 p.	39.7	» 10	7 ½ a.	39.7	» »	5 p.	39.5
» »	5 p.	39.7	» »	10 a.	39.6	» 14	7 ½ a.	39.6
» 7	7 ½ a.	39.4	» »	1 p.	39.7	» »	10 a.	39.5
» »	10 a.	39.2	» »	5 p.	39.6	» »	1 p.	39.6
» »	1 p.	39.5	» 11	7 ½ a.	39.7	» »	5 p.	39.9
» »	5 p.	39.2	» »	10 a.	39.6	» 15	7 ½ a.	39.6
» 8	7 ½ a.	39.1	» »	5 p.	39.6	» »	10 a.	39.7
» »	10 a.	39.3	» 12	7 ½ a.	39.7	» »	1 p.	39.8
» »	1 p.	39.4	» »	10 a.	39.5	» »	5 p.	39.7
» »	5 p.	39.6	» »	1 p.	39.4	» 16	7 ½ a.	39.6
» 9	7 ½ a.	39.3	» »	5 p.	39.4	» »	10 a.	39.4
» »	10 a.	39.6	» 13	7 ½ a.	39.6	» »	1 p.	39.5
» »	1 p.	39.5	» »	10 a.	39.6	» »	5 p.	39.7

CONIGLIO N. 3. — *Peso gr. 1300; Temp. med. dell'ambiente 20° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Luglio 16	8 a.	39.70	Luglio 19	1 ¼ p.	40.20
» »	1 p.	39.50	» »	5 p.	40.40
» »	5 ½ p.	40.10	» 20	7 a.	39.80
» 17	7 a.	39.70	» »	1 p.	40.00
» »	1 p.	39.70	» »	5 p.	40.40
» »	5 p.	40.40	» 21	7 a.	40.30
» 18	6 ½ a.	39.70	» »	10 a.	40.20
» »	10 a.	39.70	» »	1 p.	40.30
» »	1 p.	40.00	» »	5 p.	40.70
» »	5 p.	40.10	» 22	10 a.	40.50
» 19	7 a.	39.70	» »	1 p.	39.80
» »	10 a.	40.40			

Curve termometriche di conigli sani.

Il significato di questi dati apparisce ben chiaro; noto ad ogni modo, che leggendo cogli occhi di SCHIAVUZZI, dovrebbesi dire che i miei conigli erano in preda a febbri intermittenti malariche ben più spiccate che quelle dei conigli di Pola; con un po' di buon volere si potrebbe ben anco scorgere qualche volta un andamento a tipo di terzana o magari di quartana..... ma i conigli erano sani!

Osservazioni termometriche in conigli inoculati col preteso bacillus malariae. – Come già dissi, venuto in possesso di un'autentica coltura del bacillo di KLEBS, TOMMASI-CRUDELI e SCHIAVUZZI, mi son creduto in dovere di cimentarne alla mia volta la specificità patogenica, mediante inoculazioni nei conigli. Nel procedimento fondamentale ho preso a modello gli esperimenti di SCHIAVUZZI, avendo cura però (nell'intento di far emergere la reale influenza eventualmente esercitata dall'inoculazione sulla temperatura degli animali) di far precedere all'iniezione della coltura, per quattro, sei, otto giorni, una serie di metodiche quotidiane misurazioni della temperatura, misurazioni eseguite con precauzioni scrupolosamente identiche a quelle seguìte nelle misurazioni successive all'inoculazione bacillare.

Fra le otto osservazioni di questo genere, i cui risultati essenzialmente concordi ho pure riassunto in tabelle e riprodotto in curve grafiche per la documentazione del caso, riporterò le tre seguenti, prese affatto casualmente. Esse naturalmente esprimono il risultato complessivo:

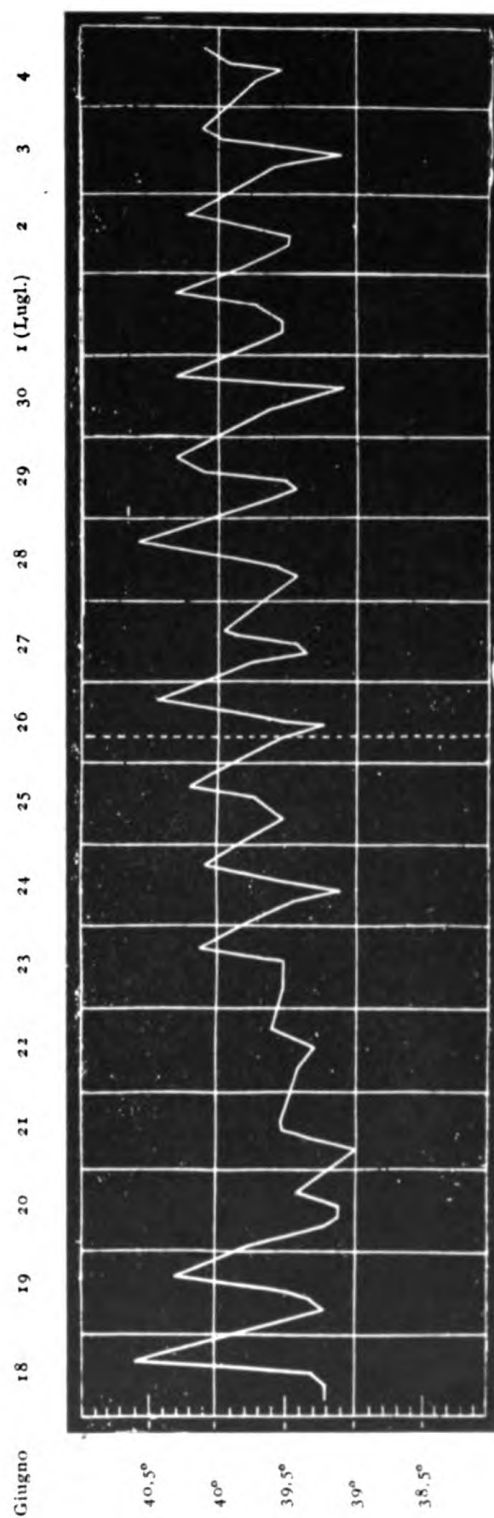
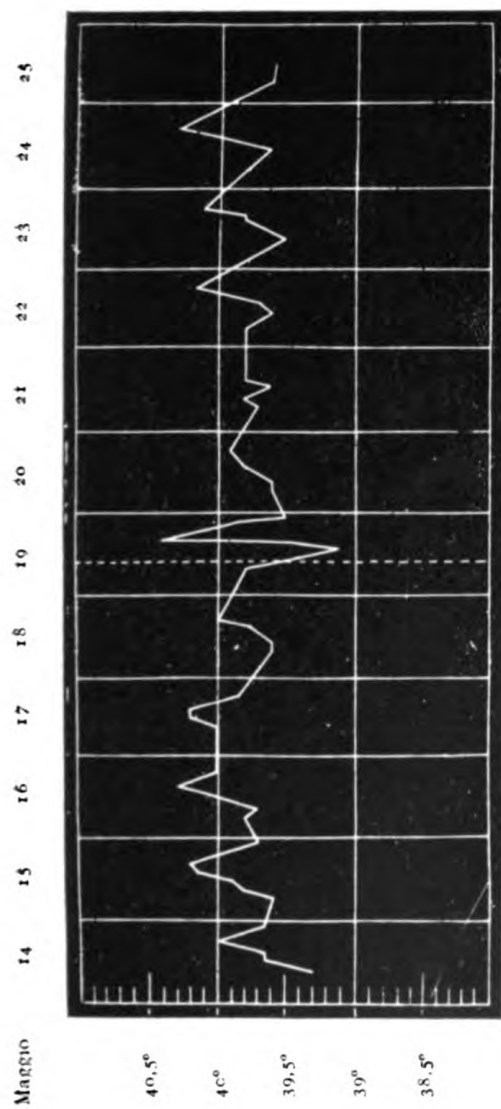
CONIGLIO N. 4. — *Peso gr. 1500; Temp. dell'ambiente 18° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Magg. 14	9 a.	39.30	Magg. 17	1 p.	40.20	Magg. 21	1 p.	39.60
» »	12 m.	39.70	» »	3 p.	40.20	» »	3 p.	39.80
» »	3 p.	39.70	» »	6 p.	39.90	» »	5 p.	39.80
» »	6½ p.	40.00	» 18	7 a.	39.60	» 22	7 a.	39.80
» »	10¼ p.	39.70	» »	10 a.	39.60	» »	10 a.	39.60
» 15	7 a.	39.60	» »	1 p.	39.70	» »	1 p.	39.70
» »	9 a.	39.80	» »	4 p.	40.00	» »	5 p.	40.15
» »	12 m.	39.90	» 19	7 a.	39.80	» 23	7 a.	39.50
» »	3 p.	40.15	» »	1 p.	39.15	» »	10 a.	39.60
» »	6 p.	40.20	» »	5 p.	40.40	» »	1 p.	39.80
» »	10 p.	39.70	» »	10 p.	39.50	» »	3 p.	39.80
» 16	7 a.	39.80	» 20	7 a.	39.60	» »	9 p.	40.10
» »	9 a.	39.70	» »	10 a.	39.60	» 24	7 a.	39.70
» »	1 p.	40.10	» »	1 p.	39.80	» »	10 a.	39.60
» »	3 p.	40.30	» »	5 p.	39.90	» »	5 p.	40.30
» »	6 p.	40.00	» 21	7 a.	39.70	» 25	7 a.	39.60
» 17	7 a.	40.00	» »	10 a.	39.80	» »	1 p.	39.60
» »	10 a.	40.00						

Il giorno 19 alle ore 10 ant. vennero inoculati al coniglio 3 cm. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi.

CONIGLIO N. 5 (*B*). — *Peso gr. 1500; Temp. dell'ambiente 22° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Giug. 18	7 a.	39.20	Giug. 23	5 p.	40.10	Giug. 29	1 p.	40.10
» »	10 a.	39.20	» 24	7 a.	39.40	» »	5 p.	40.30
» »	1 p.	39.30	» »	10 a.	39.10	» 30	7 a.	39.60
» »	5 p.	40.50	» »	1 p.	39.40	» »	1 p.	39.10
» 19	7 a.	39.20	» »	5 p.	40.10	» »	5 p.	40.30
» »	10 a.	39.30	» 25	7 a.	39.50	Lugl. 1	7 a.	39.50
» »	1 p.	39.50	» »	1¼ p.	39.70	» »	10 a.	39.50
» »	5 p.	40.30	» »	5¼ p.	40.20	» »	1 p.	39.70
» 20	7 a.	39.20	» 26	7 a.	39.50	» »	5 p.	40.30
» »	10 a.	39.10	» »	10¼ a.	39.20	» 2	7 a.	39.50
» »	1 p.	39.10	» »	1¼ p.	39.80	» »	10 a.	39.50
» »	5 p.	39.40	» »	5 p.	40.40	» »	1 p.	39.80
» 21	7 a.	39.00	» 27	7 a.	39.70	» »	5 p.	40.20
» »	10 a.	39.30	» »	10 a.	39.30	» 3	7 a.	39.50
» »	1 p.	39.50	» »	1 p.	39.40	» »	10 a.	39.90
» »	5 p.	39.50	» »	5 p.	39.90	» »	1 p.	39.90
» 22	7 a.	39.40	» 28	7 a.	39.40	» »	5 p.	40.10
» »	1 p.	39.30	» »	10¼ a.	39.60	» 4	7 a.	39.70
» »	5 p.	39.60	» »	1 p.	40.00	» »	10 a.	39.50
» 23	7 a.	39.50	» »	5 p.	40.50	» »	1 p.	39.90
» »	10 a.	39.50	» 29	7 a.	39.40	» »	5 p.	40.10
» »	1 p.	39.50	» »	10 a.	39.50			

Il giorno 26 giugno alle ore 9 1/4 ant. vennero inoculati 3 cm. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi.

Curve termometriche di conigli inoculati col bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi, prima e dopo l'inoculazione. - La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

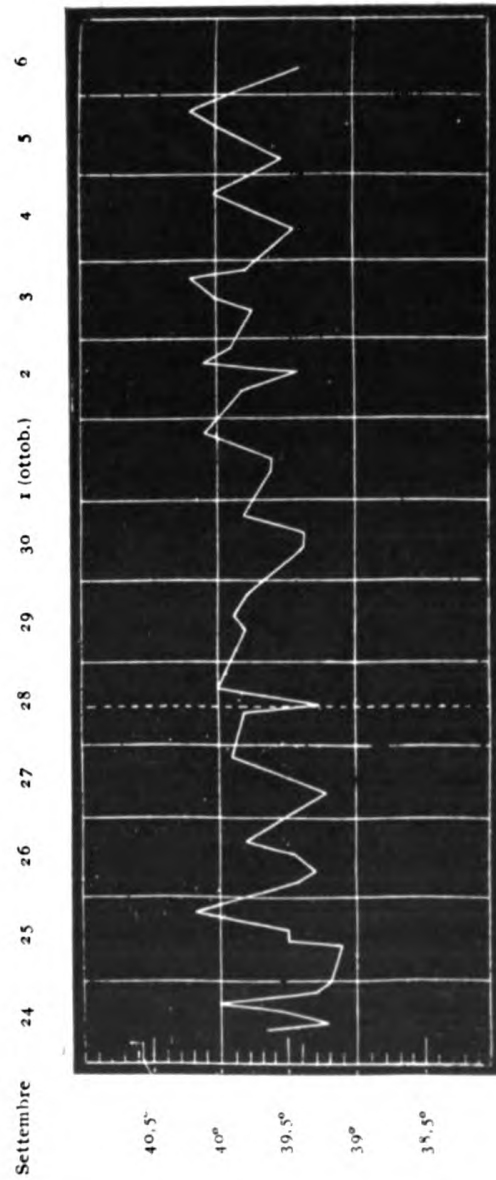
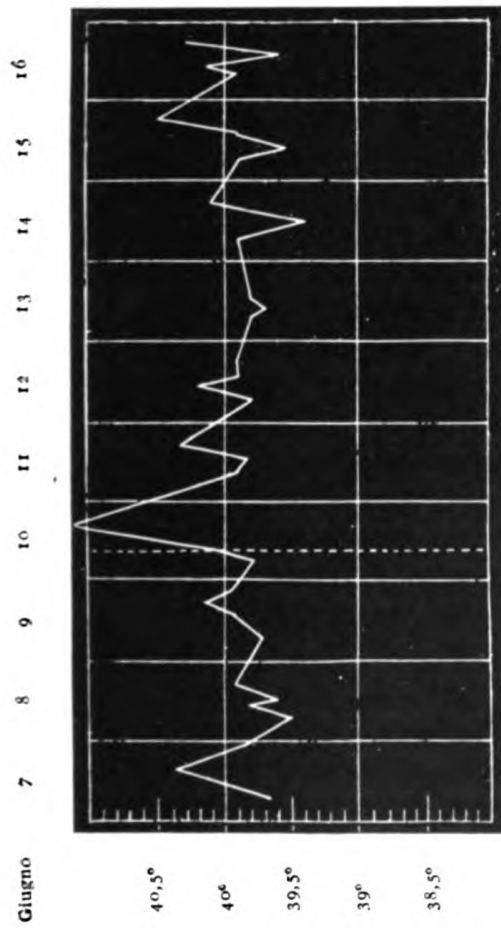
CONIGLIO N. 6. — *Peso gr. 1350; Temp. dell'ambiente 23° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Giugno 7	8 a.	39.70	Giugno 12.	10 a.	40.20
» »	1 p.	40.00	» ».	1 p.	39.90
» »	4 p.	40.40	» ».	5 p.	39.90
» 8	7 a.	39.50	» 13.	7 a.	39.80
» »	10 a.	39.80	» ».	10 a.	39.70
» »	1 p.	39.60	» ».	1 p.	39.80
» »	5 p.	39.90	» 14.	7 a.	39.90
» 9	7 a.	39.70	» ».	11 a.	39.40
» »	10 a.	39.80	» ».	1 p.	39.70
» »	1 p.	39.70	» ».	5 p.	40.10
» »	5 p.	40.10	» 15.	7 a.	39.90
» 10	7 a.	39.80	» ».	10 a.	39.50
» »	1 p.	40.40	» ».	1 p.	39.90
» »	5 p.	41.10	» ».	5 p.	40.50
» 11	7 a.	39.90	» 16.	7 a.	39.90
» »	10 a.	39.90	» ».	10 a.	40.10
» »	1 p.	39.80	» ».	1 p.	39.60
» »	5 p.	40.30	» ».	5 p.	40.30
» 12	7 a.	39.80			

Il giorno 10 alle ore 9 $^{3}/_{4}$ ant. vennero inoculati 3 cm. c. di coltura del bacillo Schiavuzzi.

CONIGLIO N. 7. — *Peso gr. 1200; Temp. dell'ambiente da 15° a 20° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Settembre 24	9 $^{3}/_{4}$ a.	39.70	Settembre 30	12 $^{1}/_{4}$ p.	39.40
» »	12 $^{3}/_{4}$ p.	39.20	» »	6 $^{1}/_{4}$ p.	39.80
» »	4 p.	40.00	Ottobre 1	8 a.	39.60
» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	39.30	» »	12 $^{1}/_{4}$ p.	39.60
» 25	8 $^{1}/_{4}$ a.	39.10	» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.10
» »	12 $^{1}/_{2}$ p.	39.50	» 2	8 $^{1}/_{4}$ a.	39.80
» »	3 $^{1}/_{2}$ p.	39.50	» »	1 p.	39.40
» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.20	» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.10
» 26	7 $^{3}/_{4}$ a.	39.30	» »	7 p.	39.90
» »	1 $^{3}/_{4}$ p.	39.45	» 3	8 $^{1}/_{4}$ a.	39.70
» »	6 $^{1}/_{4}$ p.	38.80	» »	12 $^{1}/_{2}$ p.	40.00
» 27	7 $^{3}/_{4}$ a.	39.20	» »	5 p.	40.20
» »	6 $^{3}/_{4}$ p.	39.90	» »	7 p.	39.90
» 28	8 $^{1}/_{4}$ a.	38.80	» 4	8 $^{1}/_{4}$ a.	39.40
» »	11 $^{3}/_{4}$ a.	39.80	» »	12 $^{1}/_{2}$ p.	39.60
» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.00	» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.00
» 29	9 $^{1}/_{4}$ a.	39.80	» 5	8 $^{1}/_{2}$ a.	39.50
» »	12 $^{3}/_{4}$ p.	39 90	» »	3 $^{1}/_{4}$ p.	40.00
» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	39.80	» »	6 $^{1}/_{2}$ p.	40.20
» 30	8 $^{1}/_{2}$ a.	39.40	» 6	8 a.	39.40

Il giorno 28 settembre alle ore 1 $^{1}/_{4}$ inoculazione di 3 cm. c. di emulsione bacillare.

Curve termometriche di conigli inoculati col bacillo di KLEBS, TOMMASI-CRUDELI e SCHIAVUZZI, prima e dopo l'inoculazione. – La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

Ogni commento anche qui sarebbe superfluo, epperò soltanto rilevo, come dal confronto dei contrapposti due tratti della curva termica (quello prima e quello dopo l'inoculazione) sarebbe impossibile scoprire differenze esprimenti una legge qualsiasi. Certe differenze sono evidentemente casuali, giacchè, facendo un confronto fra le diverse curve, appariscono volta a volta eguali oscillazioni così prima come dopo l'iniezione bacillare.

L'unico rimarco, che riguardo all'andamento delle curve termiche de' miei conigli inoculati col bacillo di Pola, potrebbesi fare con certo fondamento, è che l'iniezione abbia determinato *qualche volta* un *lieve transitorio* aumento di temperatura.

Siffatte elevazioni, per altro, oltrechè non costanti, non furono mai superiori a taluni massimi giornalieri precedentemente verificati, nè si protrassero oltre il secondo giorno. Di esse si può trovare un'ovvia spiegazione nell'irritazione locale esercitata dall'iniezione, da una parte (irritazione che anatomicamente si tradusse nella dimostrabile iperemia e nel più o meno rilevante afflusso di leucociti nel connettivo sottocutaneo invaso dal liquido iniettato), dall'altra, forse nel lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo.

Nei miei conigli, l'esperimento non venne mai intorbidato dalla formazione di ascessi o da sviluppo di gangrena. Ma non credo fuor di luogo il notare che trascurai nessuna delle cautele elementarmente richieste per evitare l'intromissione, del resto tanto facile, di germi estranei al microrganismo che dovevo studiare. E precisamente, l'iniezione di circa 3 cm. c. di emulsione bacillare (da trasporti della coltura pura inviatami dal Dott. SCHIAVUZZI), preparata con acqua previamente sterilizzata, era preceduta da esportazione dei peli in un'area cutanea della regione dorsale dell'estensione di 3-4 cm. quad., da sterilizzazione della stessa area cutanea con soluzione di sublimato, e da successiva lavatura con alcool ed etere. La siringa da iniezione veniva alla sua volta previamente sterilizzata nella stufa portata a 150° C.

Osservazioni termometriche in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non pategeno. – Per quest'altra controprova, mi son servito di uno fra i microrganismi più diffusi nell'aria: la *sarcina lutea*. È classificata fra i microrganismi non patogeni in tutti i libri di bacteriologia e nelle tabelle sistematiche di EISENBERG.

Ecco il quadro riassuntivo delle due esperienze fatte coll'inoculazione di *sarcina lutea*.

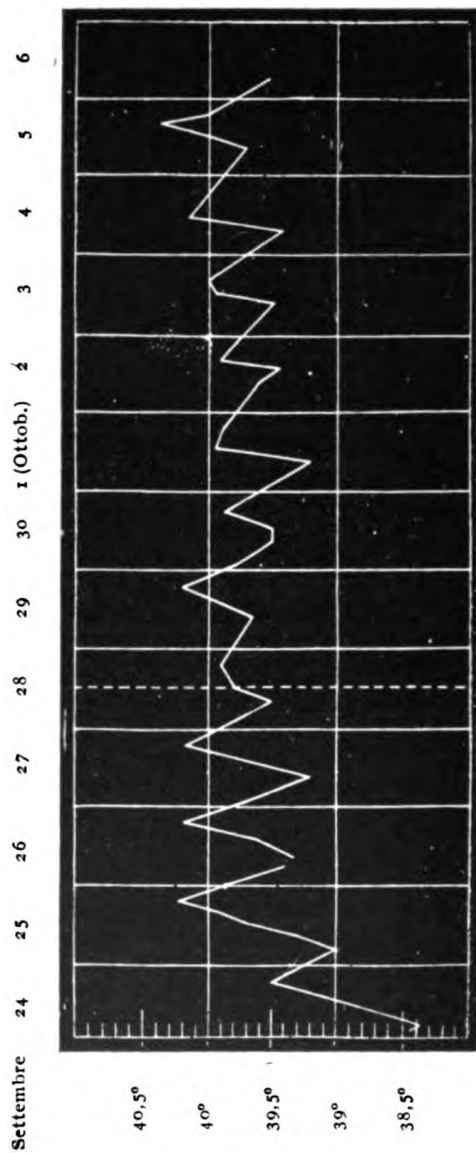
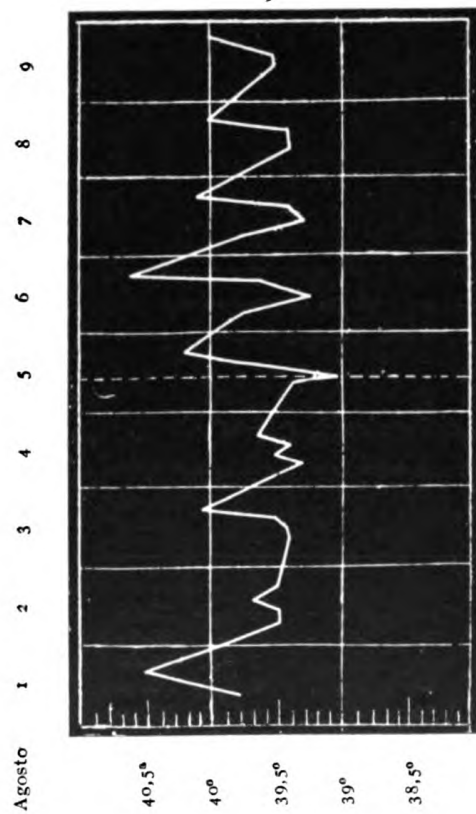
CONIGLIO N. 8. — *Peso gr. 1300; Temp. dell'ambiente 23° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Agosto 1	10 a.	39.80	Agosto 5	5 p.	40.20
» »	1 p.	40.10	» 6	7 1/2 a.	39.70
» »	5 p.	40.50	» »	10 a.	39.30
» 2	7 a.	39.50	» »	1 p.	39.60
» »	10 a.	39.50	» »	5 p.	40.60
» »	1 p.	39.70	» 7	7 a.	39.70
» »	5 p.	39.50	» »	10 a.	39.30
» 3	7 1/2 a.	39.40	» »	1 p.	39.40
» »	10 a.	39.40	» »	5 p.	40.60
» »	1 p.	39.50	» 8	7 1/2 a.	39.40
» »	5 p.	40.10	» »	10 a.	39.40
» 4	7 1/2 a.	39.30	» »	1 p.	39.40
» »	10 a.	39.50	» »	5 p.	40.00
» »	1 p.	39.40	» 9	7 a.	39.60
» »	5 p.	39.60	» »	10 a.	39.50
» 5	7 1/2 a.	39.40	» »	1 p.	39.50
» »	10 1/4 a.	39.10	» »	5 p.	40.00
» »	1 p.	39.80			

Il giorno 5 alle ore 10 1/4 si inocularono all'animale 3 cm. c. di coltura di *sarcina lutea*.

CONIGLIO N. 9. — *Peso gr. 1300; Temp. dell'ambiente 15°-20° C.*

Giorno	Ora	Temperatura	Giorno	Ora	Temperatura
Settembre 24	10 1/4 a.	38.40	Settembre 28	4 1/2 p.	39.90
» »	1 p.	39.50	» 29	9 a.	39.70
» »	4 1/2 p.	39.20	» »	1 p.	39.80
» »	7 p.	39.00	» »	6 1/4 p.	40.20
» 25	8 a.	39.00	» 30	8 3/4 a.	39.50
» »	12 1/2 p.	39.70	» »	12 1/2 p.	39.50
» »	3 1/4 p.	39.90	» »	6 p.	39.90
» »	6 1/4 p.	40.20	Ottobre 1	8 1/4 a.	39.20
» 26	7 1/2 a.	39.25	» »	12 m.	39.90
» »	1 1/2 p.	39.65	» »	6 3/4 p.	39.90
» »	6 p.	40.20	» 2	8 1/2 a.	39.60
» 27	8 a.	39.25	» »	1 1/4 p.	39.40
» »	6 1/2 p.	40.20	» »	4 1/4 p.	39.90
» 28	8 a.	39.50	» »	6 3/4 p.	39.80
» »	10 1/4 a.	39.80			

Il giorno 28 alle ore 12 3/4 m. iniezione di 3 cm. c. di *sarcina lutea*

Curve termometriche di conigli sani inoculati con una coltura pura di un microrganismo non patogeno (*Sarmia lutea*). - La linea punteggiata indica il giorno dell'inoculazione.

Se anche da queste esperienze non risultasse un *lieve* e *transitorio* aumento di temperatura venuto subito dopo l'inoculazione e protrattosi non oltre il secondo giorno, le curve termometriche qui riprodotte potrebbero stare, identicamente a quelle dei conigli inoculati col bacillo di SCHIAVUZZI, nel primo gruppo, quello dei conigli affatto sani. Ad ogni modo, anche questi rialzi termici fanno un esatto riscontro con quelli verificatisi in seguito all'inoculazione del così detto *bacillus malariae*, ed in ciò abbiano una nuova riprova della supposizione, che il lieve e transitorio aumento di temperatura che figura nelle precedenti esperienze, è essenzialmente da riferirsi alla irritazione locale ed al lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo, con che si esclude una specifica azione patogena di qualsiasi genere.

2°) *Alterazioni del sangue.* — La questione della temperatura è indubbiamente di grande importanza per la determinazione della specificità patogenica del supposto *bacillus malariae*, ma punto di importanza ancora maggiore, anzi quello veramente capitale, è a mio credere rappresentato dalla proclamata riproduzione delle forme corrispondenti alle varie fasi di sviluppo dei parassiti malarici endoglobulari, ottenuta da SCHIAVUZZI per opera dei suoi bacilli.

Per mio conto la questione potrebbe essere senz'altro risolta solo col dare uno sguardo alle figure corredanti il lavoro di SCHIAVUZZI, facendone poi il confronto colle figure colle quali io ho riprodotto il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, nonchè con quelle che illustrano i lavori di LAVERAN e di MARCHIAFAVA e CELLI.

Le figure di SCHIAVUZZI, secondo quanto egli e TOMMASI-CRUDELI hanno asserito, dovrebbero adunque riprodurre *tutte* le fasi di sviluppo dei parassiti malarici. Ora, qui è il caso semplicemente di vedere, e non già di *vedere* coll'occhio dello scienziato, ma con l'occhio di un profano qualsiasi: ebbene su questo punto devo mio malgrado dichiarare, che per avere il coraggio di mettere in campo quella corrispondenza, è proprio necessario aver fissato il chiodo di non voler far osservazioni di confronto, non soltanto rispetto alle alterazioni che si ha la pretesa di identificare, ma nemmeno rispetto alle figure che rappresentano fedelmente quelle alterazioni!

Poichè trattasi di grossolani confronti, io non so far di meglio che riferirmi alle figure che corredano i vari lavori su questo argomento già da me pubblicati.

Sebbene l'asserzione che nel sangue dei conigli inoculati col bacillo di SCHIAVUZZI si possono riscontrare le forme corrispondenti a tutte le fasi di sviluppo del parassita malarico, dal semplice paragone

delle figure, risultasse patentemente falsa, tuttavia, non accontentandomi di questa parte negativa della dimostrazione, stimai conveniente indagare alla mia volta se per avventura nel sangue di conigli, nel modo anzidetto inoculati, si potesse verificare qualche cosa che a quell'asserzione desse un po' di appiglio. In parecchi dei conigli di cui dianzi ho dato conto, non ho mancato di ripetere siffatte indagini, pazientemente, insistentemente, con un'ostinazione tanto maggiore, quanto meno di positivo io otteneva. Il risultato fu invariabile: nulla mi fu dato riscontrare che potesse minimamente autorizzare un lontano dubbio in quel senso. Infatti un reperto come quello che il Dott. SCHIAVUZZI descrive « *di globuli deformati come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni il cui contenuto centrale è più delimitato e splendente e che mediante la colorazione col violetto di metilene presentano colorata un'areola centrale* » può esser ottenuto in ogni sangue normale e più facilmente in quello di soggetti anemici. Chi abbia un po' cimentati sul sangue i moderni metodi di colorazione colle aniline, ha certo più o meno abbondantemente, a seconda di certe modificazioni del procedimento, riscontrate quelle forme in ogni preparato di sangue; ma il voler assimilare forme siffatte ai parassiti malarici, sarebbe peggio che l'assimilare un arancio ad una zucca.

Qualora vogliasi poi tener conto che i globuli in detto modo alterati, possono presentarsi ora di fronte, ora di lato, abbiamo dati più che sufficienti per spiegare tutte le maniere di deformazione che SCHIAVUZZI ha voluto riprodurre nella sua tavola, non escluse quelle sulle quali gli è sembrato di dover più particolarmente richiamare l'attenzione.

* * *

Oltrechè delle alterazioni dei globuli, fra i dati clinici relativi ai due conigli sperimentati, SCHIAVUZZI descrive anche la presenza nel sangue circolante e nel pus degli ascessi: 1º) « *di bacilli malarici* »; 2º) di certe granulazioni tondeggianti a contorno spiccato e colorantisi coll'azzurro di metilene.

Qual valore abbia l'asserzione di SCHIAVUZZI che i bacilli veduti nel sangue fossero *malarici*, apparirà da quanto dice intorno alle granulazioni anzidette. A proposito di queste, racconta che avendo voluto chiarirne la natura, coltivava il sangue in *camere microscopiche* (ognuno sa quanto codesti apparecchi siano infidi) e che dopo 24 ore « *vedeva che esse brulicavano di bacilli i quali mediante la colorazione colla fucsina dimostravansi quali veri bacilli malarici* » (! !).

Da ciò SCHIAVUZZI conclude essere « *chiaramente risultato che i granuli non erano altro che le spore del bacillo della malaria* »!

A questo punto mi trovo nella necessità di appellarmi allo stesso Prof. TOMMASI-CRUDELI, il quale, pur avendo davanti i preparati di SCHIAVUZZI colorati in rosa ed in azzurro, assennatamente dichiarava la forma non essere criterio sufficiente per ammettere che i bacilli inviati da SCHIAVUZZI fossero bacilli malarici; occorrere per poter essere autorizzati ad ammettere ciò « che ne fosse messa alla prova l'azione patogenica ».

Ora come va, che, in base al solo criterio della forma, TOMMASI-CRUDELI ammette senz'altro che i bacilli dopo 24 ore brulicanti in preparati così poco garantiti, fossero bacilli malarici ?

Noi invece tenuto conto del metodo seguìto, che non offre guarentigia di esterna penetrazione, tenuto conto che, per quanto si dovette precedentemente rilevare, il Dott. SCHIAVUZZI non sa circondarsi di quelle altre cautele che in questo genere di esperimenti sono indispensabili, crediamo di meglio apporci al vero, ritenendo che i bacilli *formicolanti* nei suoi preparati, anzichè provenire dalle supposte spore, appartenessero invece a quei microrganismi (probabilmente protei) dalla cui invasione è tanto difficile salvare i preparati anche ben difesi. Le mie esperienze, di cui darò conto appresso, sulla sorte a cui vanno incontro i bacilli di SCHIAVUZZI inoculati nei conigli, giustificano ampiamente siffatta supposizione.

* * *

Passando alla seconda parte della tesi fondamentale di SCHIAVUZZI TOMMASI-CRUDELI, che il bacillo dell'aria di Pola inoculato nei conigli vi produca anche i *caratteri anatomici* dell'infezione malarica, possiamo dire, che il contributo di fatti che l'autore su questo terreno ne presenta, si riduce presso a poco al solo reperto della milza, reperto descritto colle seguenti sole parole: « all'esame della milza e col confronto del suo peso e delle sue dimensioni, risultò che *una* era di dimensione più grande, *l'altra* più piccola che quella dei conigli sani (?) (trattasi sempre dei 2 conigli inoculati, più il terzo, il quale comparisce esclusivamente per questo confronto) ».

Il Dott. SCHIAVUZZI qui dichiara che il minor volume della seconda milza è da riferirsi a ciò che il coniglio relativo pesava 200 grammi meno dell'altro. Viceversa egli non si cura di far sapere in quale dei due conigli che figurarono negli esperimenti la milza fosse più grossa; circostanza questa, che, ricordando la precedenza di *suppurazione e gangrena*, avrebbe avuto un valore ben più grande che quello dei 200 grammi di minor peso, di cui esclusivamente egli ha voluto tener conto, come se fosse precisato nei conigli il volume che deve avere la milza in rapporto a qualche differenza del peso di essi.

A dir vero, fra i dati anatomici de' suoi conigli mette anche lo sviluppo di « *bacilli malarici* » ottenuto dalla milza e dalle ghiandole linfatiche addominali, il cui succo conteneva inoltre gli stessi granuli che il plasma sanguigno. Ma quanto ho precedentemente osservato a proposito degli identici reperti rispetto al sangue circolante, mi dispensa dall'occuparmi più oltre di siffatte osservazioni. I giudizi in proposito espressi dal Dott. SCHIAVUZZI sono così poco seri, quanto, nel loro insieme, sono sconclusionate le sue esperienze.

* * *

Voglio invece succintamente dar conto delle osservazioni da me intraprese per conoscere quale sia la sorte e il modo di comportarsi dei bacilli di SCHIAVUZZI inoculati sotto la cute.

Il bacillo di SCHIAVUZZI appartiene alla categoria di quelli che con grande facilità si riproducono nei comuni mezzi nutritivi di coltura e che sono dotati di notevole resistenza rispetto alle influenze che solitamente danneggiano la vita dei microrganismi.

Se il bacillo in questione fosse dotato di un'azione generale specificamente patogena, come quella che gli si vuole attribuire, sarebbe necessario che, diffusosi nell'organismo, esso conservasse le diverse sue attività biologiche e soprattutto la capacità di riprodursi in guisa che, coi noti espedienti, si dovrebbe facilmente riottenere nelle culture.

I fatti, lungi dal corrispondere a questa supposizione, decisamente la contraddicono.

Ad una serie di conigli, colle imprescindibili cautele antisettiche d'uso, ho praticato la solita iniezione di circa 3 cm. c. della cultura (emulsione in acqua previamente sterilizzata) e li ho successivamente uccisi a diverso periodo di distanza dall'inoculazione, e precisamente dopo 24-18-11-7-4 ore; aperti quindi i cadaveri, procedendo sempre a filo delle ridette cautele, praticai, negli usitati mezzi nutritivi (agar o gelatina peptonizzata) entro diverse provette, delle seminagioni di sangue, di succo splenico, epatico e renale. Le prove in tal modo eseguite sommano a parecchie dozzine, se si eccettuano due casi nei quali verificai una ricca vegetazione di protei, tutte queste seminagioni son rimaste sterili. Da ciò è necessità concludere che subito o poco dopo il suo ingresso nella circolazione generale, il bacillo SCHIAVUZZI perde la capacità di riprodursi, come verosimilmente perde tutte le altre sue proprietà biologiche. Nuova prova codesta, però non necessaria, della inattendibilità delle cose dette da SCHIAVUZZI.

Può dirsi qualche cosa sulle sorti a cui va incontro il materiale iniettato?

In proposito voglio limitarmi a notare che le colonie di bacilli iniettati, in gran parte se non esclusivamente, sono inglobati dalle cellule ameboidi che in grande quantità affluiscono nel tessuto in seno al quale l'emulsione bacillare si espande. Tale processo di inglobazione e la distruzione che ne è conseguenza, sembra si verifichi in un modo abbastanza rapido: In un caso, ucciso il coniglio dopo tre ore dall'inoculazione, trovai il processo fagocitario molto spiccato e diffuso; in altro caso, ad uccisione avvenuta dopo sei ore, lo stesso processo era ancora facilmente dimostrabile, ma certo in misura molto minore che nel precedente, dopo 12 ore dall'inoculazione; in altro caso, mi è stato impossibile constatare la presenza di elementi fagocitarî; naturalmente non posso asserire fossero già del tutto scomparsi.

Se la scomparsa dei bacilli dal luogo dell'iniezione avvenga esclusivamente per opera delle cellule fagocitarie, oppure se in parte essi penetrino altrimenti in circolazione; se la distruzione dei bacilli inglobati avvenga presto in luogo, oppure se accada successivamente, non sono in grado di precisarlo, non essendomi su queste osservazioni soffermato colla voluta insistenza. Probabilmente il lavoro di distruzione e di eliminazione dei prodotti della disgregazione dei bacilli, dura più di quanto puossi obbiettivamente dimostrare. A questa supposizione dànno fondamento i casi nei quali l'aumento di temperatura che supponemmo appunto riferibile al lavoro di distruzione ed eliminazione dei cumuli bacillari iniettati, è durato per 12-24 ore dall'iniezione. La presenza nel parenchima epatico, entro le prime 12-24 ore di un'insolita quantità di irregolari granulazioni (dimostratesi però sterili, come già notammo) in uno ad una spiccata alterazione del colore di tale organo, fanno pensare che il prevalente centro di distruzione e la principale via di eliminazione del materiale bacillare, sia rappresentato dal fegato.

* * *

Resterebbe ora a prendere in esame altro, pur importante lato della questione, quello rappresentato dall'asserzione che le alterazioni del sangue descritte come caratteristiche della malaria, si possono, quando si voglia, artificialmente riprodurre con una serie di espedienti.

La base di codeste affermazioni è esclusivamente costituita dalle note osservazioni di Mosso e Maragliano, secondo le quali, nel sangue rimasto per tre giorni nella cavità addominale di una gallina (Mosso) e sottoposto all'azione di agenti diversi od anche solo lasciato a sè chiuso in paraffina (Maragliano), « si riscontrano le alterazioni dei

globuli rossi e le forme jaline e pigmentate simili a quelle che LAVERAN, RICHARD, MARCHIAFAVA, CELLI e GOLGI hanno descritto nei loro lavori sull'infezione malarica ». Come è pur noto, da queste osservazioni si è voluto trarre la precisa conclusione « che è necessità considerare come forme di un processo degenerativo quelle che fino ad ora erano considerate come forme di un processo di sviluppo o generativo ».

Questa parte del tema, per aderire a mia preghiera, venne studiata dagli egregi miei assistenti, Dott. A. CATTANEO e Dott. A. MONTI, i quali sul tema medesimo, pubblicarono un lavoro corredato da tavole (1).

Lo studio essendo stato condotto, da questi Aa. colla speciale competenza derivante dall'aver per una serie d'anni applicato il criterio delle alterazioni parassitarie del sangue alla diagnosi clinica dell'infezione malarica, e colla serietà richiesta dalla delicatezza delle osservazioni, io mi associo nel modo più assoluto alle conclusioni cui essi sono giunti. Per ciò su questo argomento io credo di non poter far di meglio che riportare testualmente le stesse loro conclusioni analitiche (2).

I. — *Il parassita ameboide non pigmentato* che si osserva entro i globuli rossi (quello cui MARCHIAFAVA e CELLI dettero il nome di *Plasmodium malariae*), fu dal MOSSO ritenuto identico agli spazi chiari di varia forma (vacuoli ?) che si osservano quantunque scarsi, nel sangue fresco, e che appaiono più numerosi nel sangue di cane trasfuso nell'addome di gallina. Ma se noi facciamo un accurato paragone, troviamo che la differenza è molto grande. Innanzi tutto, i plasmodî sono dotati di caratteristici moti ameboidi molto vivaci che mancano affatto agli spazi chiari osservati da MOSSO e da MARAGLIANO. Questi presentano soltanto un'ondulazione dovuta al movimento d'assieme del globulo; ma questa ondulazione non ha nulla a che fare coi moti irregolari, spontanei, coi molteplici cambiamenti di forma che pre-

(1) Dottori A. CATTANEO ed A. MONTI, « I parassiti della malaria e le alterazioni degenerative dei globuli rossi ». Diagnosi differenziale. Comunicazione fatta alla Sezione di Anatomia, Fisiologia e Patologia del XII Congresso Medico di Pavia, seduta del 22 settembre 1887 (*Atti del XII Congresso Medico*, tip. Fusi 1888) e *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XII, fasc. I, 1888).

(2) Ad identiche conclusioni vennero, con proprie ricerche, anche i Prof. MARCHIAFAVA e CELLI. *v.* il lavoro seguente: « Sui rapporti fra le alterazioni del sangue del cane introdotto nel cavo peritoneale degli uccelli e quelle del sangue dell'uomo nell'infezione malarica » (*Bollettino della R. Accademia Medica di Roma*, anno 1887, fasc. VII).

sentano i plasmodî. D'altra parte, un occhio esercitato facilmente distingue il parassita dagli spazi chiari (vacuoli ?) dei globuli, perchè questi ultimi hanno la particolar rifrangenza sopra ricordata, molto diversa da quella del parassita. Un altro criterio importante per la diagnosi differenziale è la colorazione. Le osservazioni di MARAGLIANO, quelle di FOÀ e le nostre sulla colorabilità di alcune parti costitutive del globulo rosso normale non tolgono valore alla colorazione come mezzo per dimostrare i parassiti malarici. Questi infatti si colorano in massa, non hanno quindi nulla che assomigli alle coroncine di punti finissimi che noi e FOÀ abbiamo descritto.

II. — *Le forme ameboidi contenenti granuli di melanina* che il GOLGI ha osservato entro i globuli tanto nelle quartane come nelle terzane, nel primo giorno dopo l'accesso sono caratteristiche per i vivacissimi movimenti ameboidi, per i continui e svariati cambiamenti di forma, per la presenza di finissimi bastoncini di pigmento nero. Tali forme non trovano riscontro in alcuna di quelle che si osservano nel sangue degenerato. Questo stadio dei parassiti malarici avrebbe dovuto richiamare l'attenzione di MOSSO e mostrargli la fallacia della sua identificazione.

III. — I *corpi pigmentati*, che il GOLGI ha osservato *entro i globuli* nei giorni d'intervallo delle terzane e delle quartane rilevandone il graduale accrescimento non trovano un termine di paragone neanche lontanissimo, nelle forme presentate dal sangue degenerato. Nessuno certamente li potrà confondere cogli spazi chiari (vacuoli) molto grandi, i quali hanno rifrangenza diversa e non contengono quei particolari granelli melanici finissimi i quali si fanno sempre più numerosi quanto più il parassita consuma, crescendo, l'emoglobina.

IV. — I *corpi pigmentati liberi* delle quartane e i corpi pigmentati circondati da un alone (ultimo residuo del distrutto globulo rosso) che il GOLGI ha osservato al mattino del giorno dell'accesso nelle terzane, furono dal MOSSO identificate colle varie forme di cellule globulifere e pigmentifere.

Ma, tanto le cellule giganti quanto i leucociti pigmentiferi e globuliferi (i globuli rossi in degenerazione jalina di MOSSO) hanno dimensioni molto variabili, ma pur sempre maggiori che i globuli rossi (da 12-20 sino a 40 micromillimetri). Questo carattere basterebbe per non lasciarli confondere coi corpi pigmentati liberi della malaria, i quali hanno grandezza costante che raggiunge appena quella di un globulo rosso. Inoltre le cellule globulifere sono molto variabili di forma,

mentre i corpi pigmentati si presentano sempre sotto una *forma tipica*. Infine le cellule globulifere e pigmentifere che contengono degli interi globuli rossi, o dei citoframmenti, o dei detriti emoglobinici, non sono sempre uniformi di struttura; qualche volta presentano granuli o gocce adipose. I corpi pigmentati contengono dei granuli finissimi, uniformi, di pigmento nero (ben diverso quindi dai globuli rossi e dai detriti emoglobinici) e presentano costantemente un protoplasma jalino.

V. — I *corpi pigmentati col pigmento al centro* furono da TOMMASI-CRUDELI giudicati simili a quelle forme che ROLLET e BRÜCKE ottennero sottoponendo il sangue di rana alla corrente elettrica o ad altri agenti diversi, ed anche a quelle che DUJARDIN ha osservato fin dal 1842 nel sangue in qualche modo maltrattato.

Ora, è facile osservare che esiste una differenza così enorme tra simili alterazioni dei globuli e le suddette alterazioni malariche, che sembra strano il confronto tra le medesime.

Maltrattando globuli nucleati, si vede qualche volta l'emoglobina raccogliersi sul nucleo, si ha così un corpo jalino con un ammasso emoglobinico più o meno raccolto al centro. Ma nel caso dei corpi pigmentati non si tratta già di emoglobina, bensì di pigmento melanico; la differenza, è quindi evidente.

VI. — Le *forme in scissione* dei parassiti della quartana e della terzana, quelle caratteristiche margheritine, furono dal MOSSO dichiarate identiche a quei globuli bianchi in degenerazione granulo-grassa che si osservano nel sangue di cane trasfuso nell'addome di pollo e che si trovano facilmente anche nel pus.

Noi rileviamo però che tra le due sorta di elementi esistono differenze capitali. Infatti i globuli bianchi in degenerazione (le rosette di MOSSO) sono più grandi di un globulo rosso, mentre le margherite malariche sono più piccole. I primi non contengono pigmento o sono diffusamente imbevuti di emoglobina, le seconde presentano un caratteristico accumulo di pigmento nero centrale. I primi constano di granulazioni irregolari, le seconde sono costituite da globetti caratteristici per la rifrangenza e per la regolarità e la costanza della grandezza, della forma e della disposizione. D'altra parte, le forme in scissione non sono confondibili colle zolle pigmentali circondate da granulazioni chiare, perchè queste zolle non sono nere, non sono regolari di forma, e le granulazioni sono molto variabili di grandezza e di numero, hanno un particolare riflesso giallastro, tutto un insieme che caratterizza i detriti.

VII. — Le *forme semilunari* descritte da LAVERAN, MARCHIAFAVA e CELLI, GOLGI, OSLER, COUNCILMANN, furono dal MOSSO identificate a certi elementi che egli trovava facendo la sua trasfusione. È certo che qualche volta, nei coaguli del sangue trasfuso nel peritoneo di pollo si trovano delle cellule semilunari. Noi crediamo però che non sia difficile riconoscere che tali elementi sono cellule staccatesi dall'endotelio peritoneale. Esse differiscono dalle semilune malariche perchè ne sono immensamente più grandi, non contengono i caratteristici granelli di melanina e sono fornite di un grosso nucleo ovale. Crediamo che nessuno vorrà paragonare le semilune malariche ai globuli rossi deformati e disposti su un piano verticale (come è quello che vedesi disegnato nell'atlante di DUJARDIN).

VIII. — Le *forme flagellate* furono da vari osservatori giudicate identiche a quelle forme che si ottengono sottoponendo i globuli rossi all'azione del calore. Ma, come LAVERAN ha già fatto rilevare, i flagellati malarici hanno una forma caratteristica simile a quella di altri flagellati, contengono dei granuli di pigmento nero, ed hanno dei movimenti spontanei; i prodotti di distruzione dei globuli rossi hanno forme svariatissime e lasciano riconoscere la natura globulare.

IX. — Come criterio, generale di distinzione tra le forme malariche e le forme degenerative dei globuli rossi sta il fatto che tutti gli osservatori che hanno una conoscenza precisa della malaria, ***non hanno riscontrato simile alterazione in nessuna altra malattia febbrile.*** Oltre i primi osservatori della malaria, più recentemente COUNCILMANN (1), e noi stessi, abbiamo cercato invano in altre malattie le alterazioni osservate nella malaria.

X. — Un secondo criterio generale per distinguere le alterazioni degenerative dei globuli rossi dalle alterazioni malariche è il progressivo sviluppo di queste forme che il GOLGI ha dimostrato per la terzana e la quartana, *sviluppo che accade tipicamente entro un determinato e costante periodo di tempo corrispondente alla riproduzione periodica della febbre.* Caratteristica è la segmentazione del parassita in corrispondenza all'inizio del brivido febbrile. Anche noi abbiamo potuto seguire al microscopio la costante e tipica evoluzione dei parassiti malarici quale fu descritta dal GOLGI: nulla di simile si osserva per le forme degenerative.

(1) *Medical News di Philadelphie*, 15 gennaio 1887.

Noi dobbiamo pertanto conchiudere, che le alterazioni del sangue malarico descritte da LAVERAN, RICHARD, MARCHIAFAVA e CELLI, e particolarmente da GOLGI, confermate recentemente da STERNBERG (1), OSLER (2), COUNCILMANN, METSCHNIKOFF (3) non hanno alcun rapporto colle alterazioni che subisce il sangue sottoposto ai diversi procedimenti che ne alterano la struttura, come può facilmente convincersene chiunque abbia l'opportunità di osservare, anche una volta sola, le due diverse serie di alterazioni dei globuli rossi (4).

La conclusione generale che patentemente scaturisce da tutto quanto precede è che:

Il così detto *bacillus malariae* di KLEBS, TOMMASI-CRUDELI e SCHIAVUZZI, nulla ha a che fare coll'infezione malarica.

Se facciamo poi astrazione della sua azione locale alquanto irritante e in debole grado piogenica, il bacillo medesimo non potrebbe nemmeno essere ascritto fra i microrganismi patogeni: certo non ha alcuna azione specificamente patogena, quale parassita, sul generale dell'organismo.

(1) *The med. Record.*, vol. XIX, n. 18, 1887.

(2) *Philadelphia medical Times*, novembre 1886.

(3) *Centralblatt f. Bakter. u. Paras.*, n. 21, 1886.

(4) Intorno alla possibilità di confondere le così dette alterazioni degenerative dei globuli rossi colle fasi iniziali di sviluppo dei parassiti malarici, credo opportuno citare l'autorevole giudizio che il BAUMGARTEN ha recentemente espresso sull'argomento:

« Noi non neghiamo che certe alterazioni degenerative dei globuli rossi del sangue possano offrire una SUPERFICIALE somiglianza coi plasmodî malarici; ma escludiamo in modo assoluto che un esercitato microscopista il quale conosca le due categorie di forme per osservazione propria, possa ammettere la loro identità » (Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen, dritter Jahrgang, pag. 256, 1888).

SUL CICLO EVOLUTIVO DEI PARASSITI MALARICI NELLA FEBBRE TERZANA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA I PARASSITI ENDOGLOBULARI MALARICI DELLA TERZANA E QUELLI DELLA QUARTANA

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

SUL CICLO EVOLUTIVO DEI PARASSITI MALARICI NELLA FEBBRE TERZANA (1)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA I PARASSITI ENDOGLOBULARI MALARICI DELLA TERZANA E QUELLI DELLA QUARTANA

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

Nel primo mio lavoro « *Sull'infezione malarica* », lavoro fin dal novembre 1885 comunicato in riassunto alla R. Accademia di Medicina di Torino (2) e pubblicato di poi in esteso da questo *Archivio* (3), per la prima volta io ho richiamato l'attenzione degli osservatori sul regolare ciclo evolutivo dei parassiti malarici e sulla corrispondenza di tale ciclo colla successione periodica degli accessi febbrili.

E precisamente in base ad un numero considerevole di osservazioni (4) (dopo aver confermato i precedenti reperti di LAVERAN, di RICHARD e di MARCHIAFAVA e CELLI sul modo di presentarsi dell'agente della malaria, sullo sviluppo endoglobulare dello stesso e sulla costanza e specificità di quei reperti e dato conto della proporzionale frequenza delle singole forme), prendendo particolarmente in considerazione i casi tipici di febbre intermittente quartana, io rilevava che molte fra le diverse forme da alcuni descritte come semplici reperti della malaria, si succedono invece con legge determinata e costante, in quanto che i parassiti si sviluppano gradatamente entro i globuli

(1) *Archivio per le Scienze mediche*, Vol. XIII, N. 7, 1889.

(2) Seduta del 20 novembre 1885. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, vol. XXXIII, 1885, pag. 734.

(3) *Archivio per le Scienze mediche*, vol. X, Torino 1886.

(4) I casi a cui riferivansi le osservazioni di allora ammontavano a 40; ora salgono a parecchie centinaia. Se in due dei primissimi casi clinicamente ritenuti di malaria ebbi reperto negativo, posso ora con sicurezza dire che quei casi o non erano malarici, oppure, più probabilmente, che in essi l'osservazione non è stata abbastanza insistente. In tutti i casi successivi, esaminati con maggiore esperienza e con maggiore insistenza, non ebbi mai un reperto negativo. Quando in qualche caso, clinicamente a me presentato come malarico, non è stato possibile riscontrare alcun rappresentante degli agenti malarici, il decorso successivo ha dimostrato che in quel caso trattavasi di altra affezione.

rossi, passando dalle iniziali forme ameboidi non pigmentate alle forme pigmentate, le quali progressivamente si ingrossano appropriandosi la sostanza globulare, fino a che, toccata una certa fase evolutiva, vanno incontro ad una serie di metamorfosi caratteristiche nel loro aspetto e nella loro successione, il cui risultato finale è la segmentazione, la quale accade in corrispondenza o poco prima dell'inizio della febbre.

Nello stesso lavoro io rilevava come, per effetto di tale processo segmentativo, hanno origine nuove generazioni di parassiti, i quali, invadendo altri globuli rossi e ricominciando il ciclo, portano seco altri successivi accessi, mentre il residuo terminale di melanina derivante dalla distruzione dell'emoglobina e rimasto libero pel fatto della segmentazione, viene alla sua volta distrutto, almeno in prevalenza, colle leggi del fagocitismo, dagli elementi contrattili del sangue circolante (globuli bianchi) o del parenchina di taluni organi (milza, fegato, ecc.).

Referendomi poi alle contingenze diagnostiche pratiche, dimostravo che, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così tenendo conto delle diverse fasi di sviluppo dei parassiti, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza di un accesso fra uno, oppure fra due giorni e perfino se in quell'organismo stieno elaborandosi le condizioni per un solo accesso (quartana semplice), oppure per due (quartana doppia) o per tre (quartana triplicata, alcune forme di quotidiana) che si succederanno ad un giorno di distanza ed anche in modo non regolato dalla successione dei giorni (talune febbri intermittenti a tipo irregolare). Tutto ciò in base al solo esame del sangue.

Come sia possibile una così precisa determinazione di leggi, facilmente si comprende, quando si consideri il fatto sul quale ho particolarmenre insistito in quel mio lavoro, e cioè che i singoli accessi febbrili sono in rapporto collo sviluppo di una generazione di parassiti malarici; verificandosi che le quartane semplici sono determinate da una generazione unica di parassiti, che si sviluppano contemporaneamente nel periodo di tre giorni, mentre le quartane doppie e le triplicate (quotidiana) sono in rapporto col ciclo evolutivo rispettivamente di due o tre generazioni, che maturano successivamente con un giorno di intervallo tra l'una e l'altra. È superfluo il dire che le intermittenti irregolari sono in rapporto collo sviluppo di parecchie generazioni che compiono la loro evoluzione a poca distanza fra loro e senza quel procedimento e quella maturazione contemporanea e nettamente delimitata delle singole forme, che si ha nei casi tipici.

Fin d'allora, rilevando l'inglobazione delle masse pigmentali da parte dei globuli bianchi e la distruzione di esse colle norme del fagocitismo, ho accennato alla legge colla quale tale processo comparisce, sia in corrispondenza dei singoli accessi (dall'acme della febbre fino alla defervescenza), sia riguardo all'andamento dell'infezione (periodo di graduale estinzione dell'infezione, nei casi che tendono a guarire spontaneamente).

* * *

In quello stesso lavoro io affermavo che i fatti qui accennati non rappresentano una legge generale comprendente tutte le febbri intermittenti malariche, affermavo, anzi, che i fatti stessi non esprimono che una legge speciale, cioè soltanto relativa alla quartana e sue combinazioni.

Riguardo alla terzana, così testualmente io mi esprimevo: « *si può dire a priori che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni* ». Questa supposizione si presentava ovvia in base alla riflessione che, compiendo il microrganismo della quartana il suo ciclo di sviluppo in tre giorni, con nessuna combinazione di maturazione si può avere un accesso a giorni alterni.

* * *

Sei mesi dopo, in altra comunicazione « *Ancora sull'infezione malarica* » fatta in riassunto alla Società Medico-Chirurgica di Pavia (seduta del 5 giugno 1886) (1), ho preso per punto di partenza la supposizione sopra accennata circa il ciclo biologico dei parassiti malarici nella terzana, e, in base ad alcune osservazioni di febbre terzana tipica, confermando l'ipotesi avanzata, io stabiliva l'esistenza di un'altra legge speciale, vale a dire che nella terzana i parassiti endoglobulari compiono il loro ciclo evolutivo in due giorni, ed accennava alle principali caratteristiche morfologiche e biologiche di questa seconda varietà di parassiti malarici.

* * *

Nel periodo decorso, avendo raccolto un numero considerevole di casi di terzana, tanto semplici quanto complicati in diversa guisa, ho potuto non soltanto confermare quanto avevo esposto in quella

(1) C. Golgi. « Ancora sull'infezione malarica » (*Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886, con figure in zincotipia intercalate nel testo).

comunicazione riassuntiva, ma anche acquistare la conoscenza di nuovi particolari. Per ciò credo conveniente ritornare sull'argomento colla presente nota.

E poichè i risultati di queste nuove osservazioni sono stati concordi, mi credo autorizzato ad attribuire alle conclusioni tratte il il significato di altrettante leggi parziali che metto a fianco di quelle, concernenti la quartana, per mio conto ormai convalidate da lunga esperienza.

Per le conoscenze che ogni giorno più vanno assodandosi, l'infezione malarica, in qualsiasi periodo dello svolgimento dei processi che la caratterizzano, si riconosce per la presenza nel sangue di ben caratteristiche forme, le quali *in prevalenza* si annidano entro i globuli rossi, ivi compiendo il loro ciclo evolutivo (1). Nella terzana il processo patogenico corrisponde con esattezza alla legge generale concernente le forme tipiche, e cioè anche in essa l'agente morboso è rappresentato da organismi ameboidi, i quali, invadendo i globuli rossi, entro questi gradualmente si sviluppano, presentando certe fasi evolutive che succedonsi con legge invariabile di tempo e modalità.

Il parassita ameboide della terzana, mentre deve pur dirsi essenzialmente corrispondente a quello della quartana (del cui ciclo evolutivo nella sopracitata memoria io mi sono particolarmente occupato), offre in pari tempo note biologiche e morfologiche tanto speciali e caratteristiche, che un esperto osservatore può stabilirne con sicurezza la diagnosi differenziale.

Avvenuta l'infezione e stabilitasi la tipica forma clinica della febbre terzana, anche in essa, come nella quartana, la verifica di un caratteristico reperto, tale da permettere con precisione la diagnosi non soltanto di infezione malarica, ma anche della speciale forma clinica, deve potersi fare costantemente ed in qualsiasi fase dell'andamento della malattia, e cioè: non meno nei periodi dell'apiressia che

(1) Ho detto in prevalenza, perchè riguardo a talune forme che soglionsi trovare libere entro il plasma (le così dette semilune di LAVERAN), non potendosi ritenere accertato il loro sviluppo da forme endoglobulari (*), credo che per ora convenga considerare le forme medesime separatamente, tanto più che esse, pur essendo caratteristiche dell'infezione malarica, non corrispondono alle febbri malariche tipiche, ma di solito invece trovansi nelle febbri irregolari. Aggiungasi che la loro biologia è sicuramente diversa da quella delle altre forme aventi in modo accertato uno sviluppo endoglobulare.

(*) Da una recente comunicazione dei professori CELLI e GUARNIERI, della quale vengo ora a conoscenza, apprendo che questi osservatori hanno potuto accertare la derivazione endoglobulare anche delle semilune (*Riforma Medica*, N. 236, 1888). Ad ogni modo tale verifica non distrugge il motivo della mia restrizione.

in quelli di febbre e durante le diverse fasi di questa; non meno nelle ore immediatamente precedenti, che in quelle seguenti agli accessi (1). Se non chè, durante questi diversi periodi, il reperto, lungi dall'essere invariabile, presenta continue modificazioni le quali, come già ho notato, si succedono gradualmente e con invariabile legge di tempo e di modo. Ed è appunto da questa costante e caratteristica successione di modificazioni che derivano i criteri per una sorprendente precisione di giudizî preventivi oltre che sulla forma clinica, anche sul numero di ore decorse dalla febbre, sul giorno del nuovo accesso, sulla mancanza di poche o molte ore dall'insorgenza di questo, ecc.

Sarà facile acquistare un'idea sintetica della successione di forme che devono presentarsi al nostro occhio esaminando metodicamente, a distanza di alcune ore, il sangue di un ammalato affetto da terzana tipica e regolare (volendo considerare per primo il caso più semplice), quando si consideri che entro il periodo decorrente da un accesso all'altro, quindi (poichè trattasi di terzana) entro due giorni, il parassita dalla sua forma primitiva di corpo ameboide (così detto plasmodio) non pigmentato, deve gradualmente appropriandosi la sostanza globulare e trasformando l'emoglobina in melanina, attraversare le diverse fasi di corpo ameboide pigmentato, fino a raggiungere la fase di segmentazione (coincidente coll'inizio della febbre) da cui traggono origine altri piccoli corpi ameboidi destinati ad annidarsi entro altri globuli rossi per ricominciare il ciclo. Pertanto, salvo le differenze che dovrò menzionare in seguito, trattasi essenzialmente di una riproduzione del quadro di cui ho fatto particolareggiata descrizione occupandomi del ciclo evolutivo del parassita della quartana. Per dare un'idea del processo, più che la descrizione, potranno valere alcune figure riproducenti le fasi principali, dello sviluppo. Ad ogni modo non sarà inutile che in proposito io trascriva qualcuna delle mie note.

Nello sviluppo dei parassiti ameboidi della terzana si possono distinguere tre fasi, notandosi però che una distinzione spiccata v' ha soltanto per l'ultima, mentre fra le due prime s'osserva un graduale passaggio.

1ª Fase. — Se, ad esempio, noi esaminiamo il sangue di un ammalato di febbre terzana il quale abbia avuto l'accesso febbrile da poche ore (dato che l'accesso insorto nelle prime ore del mattino

(1) Riguardo ai periodi di febbre sviluppata ed alle ore che immediatamente seguono agli accessi, dovrebbersi fare alcune riserve (questo essendo il periodo nel quale se trattasi di forma tipica netta, il reperto può essere negativo) e dare alcune spiegazioni circa la forma del reperto, ma tali note risulteranno dall'ulteriore esposizione di questi studi.

sia finito verso mezzoggiorno, potremmo supporre che l'esame sia fatto nelle ore del pomeriggio: dalle due fino a sera), quale rappresentante dell'infezione malarica devonsi trovare (1) dei globuli rossi contenenti i noti corpicciuoli protoplasmatici (così detti plasmodî di MARCHIAFAVA e CELLI) aventi le minime dimensioni sotto le quali sogliosi presentare (diametro di circa un quarto o un quinto di globulo rosso). Detti corpicciuoli hanno contorni poco marcati rispetto alla sostanza globulare entro la quale sono contenuti, da cui ad ogni modo si differenziano pel colore bianchiccio o per certa speciale rifrangenza e soprattutto pei movimenti di carattere ameboideo, per effetto dei quali possono presentarsi sotto le forme più svariate. Questa contrattilità può dirsi il carattere che più particolarmente richiama la nostra attenzione e merita di essere rilevato come il carattere medesimo sia di gran lunga più spiccato, in rapporto alla vivacità dei movimenti, nelle forme ameboidi della terzana, che in quelle della quartana; anzi, come preciserò in seguito, in ciò noi possiamo ravvisare altra delle note differenziali tra queste e quelle.

In questo periodo i parassiti ameboidi endoglobulari della terzana o sono affatto sprovvisti di pigmento o non ne contengono che pochissime granulazioni.

Ho detto che i movimenti ameboidi costituiscono la nota più marcata dei corpi protoplasmatici endoglobulari; infatti, appena le condizioni dell'ambiente sieno adatte (e di solito non è necessario per ciò di ricorrere agli apparecchi di riscaldamento dei preparati), essi si effettuano in modo così vivace da rendere assai difficile il sorprendere le diverse forme che il parassita va assumendo.

La piccola massa protoplasmatica, che rappresenta il parassita, manda sottili propaggini ramificate in ogni direzione (*v.* FIG. 2, 3, 4 *A*), le quali propaggini spingonsi non di rado fino alla periferia del globulo, donde retraggonsi, mentre altre propaggini emergono da altri punti del corpo protoplasmatico e vanno solcando il globulo in altre direzioni.

Da questo svolgimento di propaggini non di rado risulta quasi l'apparenza di un irregolare sistema di trabecole che suddividono la sostanza globulare, delle quali trabecole o cordoni qualche volta sfugge persino la connessione.

Tale vivace mobilità si osserva anche nelle forme munite di una discreta quantità di granuli pigmentati (di sviluppo alquanto più inoltrato), notasi, anzi, che questi ultimi tendono ad accumularsi

(1) Faccio qui astrazione degli eventuali elementi fagocitarî che in questo periodo possono ancora con certa facilità riscontrarsi.

verso le estremità di solito lievemente ingrossate degli pseudopodi. Si riferiscono a queste forme ramificate o trabecolari, con estremità ingrossate degli pseudopodi, i casi in cui si ha l'apparenza che nel globulo esistano parecchi corpi pigmentati; a dare la quale apparenza naturalmente contribuisce anche il diverso livello in cui si trovano le trabecole di congiunzione tra le singole parti del parassita. Certo non è esclusa la possibilità che entro lo stesso globulo stieno annidati due o tre parassiti, ma questo caso è eccezionale e di gran lunga più raro di quanto il detto modo di presentarsi tenderebbe a far credere.

Questo primo è il periodo nel quale i globuli rossi inquinati meno facilmente possono essere scoperti in mezzo agli altri; tuttavia la ricerca può essere aiutata dal fatto che gli stessi globuli invasi offrono meno spiccata la tendenza a raggrinzarsi e, nel campo microscopico, più facilmente presentansi di fronte in forma di regolari dischi tondeggianti, che si direbbero alquanto più grandi rispetto alla maggioranza degli altri globuli.

2ª Fase. — Se i fatti fin qui descritti caratterizzano in certo modo la prima fase dello sviluppo dei parassiti della terzana, possiamo riferire ad una seconda fase tutte le modificazioni che svolgonsi durante il giorno che si interpone (2ª giornata di sviluppo) fra due accessi febbrili. In questo periodo i corpi ameboidi presentansi notevolmente ingranditi, così da occupare circa metà o due terzi del corpo globulare, hanno acquistato contorni più spiccati, contengono più abbondante pigmento, mentre invece sono divenuti molto meno vivaci i movimenti ameboidi: notasi tuttavia una contrattilità molto maggiore che nelle forme ameboidi della quartana ad un corrispondente periodo di sviluppo. Anche quando il movimento non si fa palese per mutamenti di forma dei contorni, se ne può verificare l'esistenza per le trasposizioni e mutamenti d'aggregazione dei granuli pigmentali.

Una delle particolarità più caratteristiche dei parassiti malarici della terzana, particolarmente riferentesi ai loro rapporti colla sostanza del globulo rosso, è la grande rapidità con cui, per la trasformazione dell'emoglobina in melanina, ha luogo lo scoloramento della sostanza globulare medesima. Già nelle ore mattutine del giorno di perfetta apiressia, i corpuscoli rossi ospitanti un parassita, si differenziano dagli altri pel considerevole pallore della sostanza globulare relativa, il quale pallore, per la progressiva distruzione dell'emoglobina, va rapidamente aumentando fino a che, in precedenza di alcune ore dalla febbre, la sostanza globulare si presenta in forma di un'areola così pallida, che appena può essere distinta; in alcuni casi, anzi, tale areola

può essere soltanto quasi indovinata per una linea pallidissima che segna i confini dello stroma globulare. Del resto raramente accade che il parassita ameboide nel graduale accrescimento verificantesi nel periodo compreso fra due accessi, sorpassi il diametro di $^2/_3$ o $^4/_5$ del globulo rosso ospitante.

3ª Fase. — A questo punto dello sviluppo si passa in quello che potrebbesi chiamare terza fase, nella quale si svolgono le diverse trasformazioni che mettono capo alla segmentazione e quindi alla produzione di nuove generazioni parassitarie. Queste trasformazioni, in parte sono affatto nuove, in parte, precedentemente iniziate ma non appariscenti, vanno facendosi palesi.

È superfluo il dire che anche nella terzana la segmentazione coincide coll'insorgenza dell'accesso, quantunque, s'intende, non entro limiti rigorosamente determinati; ciò che di leggeri si comprende, quando si consideri che nel sangue i parassiti endoglobulari difficilmente trovansi al preciso livello di sviluppo: nella maggioranza dei casi, anche se clinicamente abbastanza regolari, lo sviluppo accade con qualche dislivello, p. es. 1-2-3 ore.

Riguardo alla coincidenza della maturazione e segmentazione dei parassiti coll'insorgenza degli accessi, riferendomi ad una serie di osservazioni, parmi meritevole di essere notato, che negli accessi forti (i quali sempre corrispondono alla presenza di abbondanti forme parassitarie), la segmentazione incominciando poco prima dell'inizio della febbre (il qual inizio è cosa ben diversa dal brivido) (1) si protrae per 1-2 ore di febbre sviluppata; negli accessi lievi invece la segmentazione pare si compia in precedenza. Tale rimarco corrisponde a quanto si osserva anche nella quartana.

(1) Erroneamente Jaccoud, in una recente pubblicazione (*Union médicale*, n. 4, 1889), asserisce essere generale credenza che gli accessi di febbre intermittente incomincino col brivido. Fin dal primo mio lavoro « *Sull'infezione malarica* » citato in principio di questo scritto, basandomi sopra una serie di osservazioni, io ho esplicitamente rilevato il fatto « della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido ». Ho anzi precisato che nei casi da me osservati la precedenza, della temperatura febbrile fu da ½ ora a 3 ore e ½ e che la comparsa del brivido negli stessi miei casi ebbe luogo quando la temperatura ascellare era salita a 38.9; 39.5 e perfino 40 C. (pag. 18 dell'estratto e 126 del vol. X dell'*Archivio per le Scienze med.*). Del resto che l'elevazione termica cominci « un po' prima della comparsa del brivido » è ben rilevato anche da Laveran, il quale, anzi, in proposito ricorda le ricerche pubblicate fin dal 1839 da Gavarret. Del pari erroneamente Jaccoud attribuisce a me di aver collocato fra i mixomiceti il parassita ameboide della malaria. Tale posizione sistematica al parassita della malaria venne assegnata da Marchiafava e Celli. Su questo punto devo rilevare che, in attesa di dati più sicuri, io ho sempre fatto uso di riservate ciconlocuzioni.

Nelle terzana il processo di segmentazione si effettua con modalità diverse rispetto a quanto si osserva nella quartana, e le differenze sono così spiccate, che, almeno di regola, il trovare talune forme piuttosto che altre, può bastare per la diagnosi differenziale fra le due forme cliniche di febbre intermittente. Inoltre, mentre nella quartana le variazioni della forma tipica da me descritta e disegnata sono assolutamente eccezionali, nella terzana invece si hanno diverse maniere di segmentazione. Finora nella terzana ho potuto constatare due maniere di segmentazione, un po' diverse l'una dall'altra, ed inclino ad ammetterne una terza, sebbene non sia riescito a verificarla con una evidenza che mi autorizzi a descriverla come vero processo di segmentazione.

1ª *Maniera di segmentazione.* — Le diverse fasi della prima maniera sono riprodotte nelle qui annesse figure 11, 12, 13, 14; esse succedonsi con notevole rapidità, e qualora il sangue venga raccolto nell'adatto periodo (principio della febbre), non è difficile assistere al loro svolgimento nel campo microscopico.

Ecco come si svolge il processo: avvenuta la graduale riduzione del pigmento verso il centro del corpo pigmentato che costituisce il parassita, nella parte periferica del medesimo si accenna un certo differenziamento di sostanza, differenziamento che si appalesa in forma di un anello contornante il corpo: in tale anello presto compariscono delle incerte strie divisorie radiate, che, di mano in mano accentuandosi, segnano una suddivisione dell'anello in numerose particelle di sostanza bianchiccia (15-20). Queste particelle si individualizzano sempre più, assumendo una forma prima ovale poi globosa; i globetti alla loro volta si accentuano, si distaccano gli uni dagli altri e si presentano infine come altrettanti ben individualizzati corpicciuoli tondeggianti, disposti a corona intorno ad un disco centrale. Mentre ciò accade, la parte più interna del corpo, nella quale si è ridotto il pigmento, alla sua volta si delimita nettamente dalla parte periferica, così che il confine fra la stessa parte interna ed i globetti si vede tracciato da un distinto orlo, espressione di membranella limitante.

Verificandosi l'allontanamento dei corpicciuoli derivanti dalla segmentazione e rappresentanti altre piccole forme parassitarie destinate ad invadere nuovi globuli per il successivo accesso, la suddetta parte interna rimane libera e ben individualizzata. Quale ne sia il significato e la sorte successiva non è possibile dire con precisione: certamente in gran prevalenza tali corpi pigmentati vengono inglobati dai globuli bianchi (del che fa testimonianza il regolare presentarsi delle forme fagocitarie nel sangue circolante, fenomeno che incomincia coll'insorgenza dell'accesso e va gradatamente scomparendo nel

corso di alcune ore), ma non potrebbesi in modo assoluto escludere che alcuni dei detti corpi vadano incontro anche ad altre vicende, p. es., che si mantengano attivi e dotati di ulteriore produttività.

Mentre nel modo sopra descritto, va pronunciandosi l'individualizzazione dei globetti, lo stroma del globulo rosso, già prima ridotto ad un velamento appena visibile per la sua trasparenza, scompare.

Siffatto modo di segmentazione è quello che presenta le più spiccate differenze rispetto alla quartana, infatti si possono annoverare le note differenziali seguenti:

1°) il diverso numero dei corpicciuoli risultanti dalla segmentazione: nella terzana sono ordinariamente nel numero di 15-20 per ciascun organismo, mentre nella quartana sono di regola da 6 a 12;

2°) la diversa grandezza dei corpicciuoli medesimi: nella terzan sono notevolmente più piccoli che nella quartana;

3°) la costituzione apparentemente diversa dei singoli globetti. Nell'interno dei globetti risultanti dalla segmentazione dei parassiti della quartana, si scorge un corpicciuolo splendente a fresco, più spiccatamente colorabile colle aniline, visibile specialmente nel momento in cui si compie la segmentazione (*v.* FIG.), che potrebbe essere interpretato quale un nucleo. Tale corpicciuolo non si vede nei globetti della terzana, per altro è verosimile che sì fatta differenza sia esclusivamente da riferirsi al diverso diametro;

4°) il fatto notevole che, in seguito al differenziamento ed allontanamento della corona di corpicciuoli tondeggianti, nelle forme di terzana rimane libero l'accennato corpo pigmentato limitato da una ben distinta parete.

2ª *Maniera di segmentazione.* — Il secondo modo di segmentazione dei parassiti della terzana dà luogo a forme corrispondenti alla FIG. 15.

Ridottosi il pigmento al centro, ivi formando un piccolo e stipato ammasso (più analogo a quello dei corpi pigmentati della quartana), non soltanto la parte periferica, ma tutta la sostanza bianchiccia del corpo subisce il graduale differenziamento che conduce alla formazione dei globetti; per modo che in luogo di formarsi la elegante e regolare disposizione di globetti attorno ad un disco centrale, così da ricordare un fiore di girasole (FIG. 11 a 14), si formano dei tondeggianti ammassi di globetti che corrispondono agli irregolari ***accumuli di corpicciuoli*** descritti da MARCHIAFAVA e CELLI. Forme analoghe a queste riscontransi eccezionalmente anche nella quartana.

3ª *Maniera di segmentazione.* — Quanto al terzo modo di segmentazione devo ancora accennarlo in forma dubitativa, essendomi

mancati i casi opportuni per seguire le forme che vi si riferirebbero, così da poter ritrarre l'assoluta certezza si tratti di una vera segmentazione.

In alcuni globuli alberganti un parassita, avvenuta la completa distruzione dell'emoglobina e raggiun'o lo stadio che potrebbesi chiamare di corpo pigmentato libero, con pigmento disseminato, si osserva che il pigmento invece di ridursi verso il centro, come accade nella massima parte dei casi, si ritrae gradatamente in una zona più o meno vicina alla periferia, e che la retrazione accade in modo da determinare una linea di separazione abbastanza netta tra le parte occupata dal pigmento e quella che ne è libera. Quest'ultima parte va diventando trasparentissima, poi talvolta ne si presenta come un vacuolo; entro questo apparente vacuolo, scorgesi uno, più raramente due globetti identici a quelli sicuramente risultanti da segmentazione. Se queste forme sieno espressione di processo formativo e se, come è probabile, esistono altre modalità del processo medesimo, è questione che richiede studî ulteriori.

* * *

Tale è la successione dei fatti svolgentisi nei casi tipici di febbre terzana *semplice* e in tali casi si ha la più evidente dimostrazione che i singoli accessi febbrili, rinnovantisi a giorni alterni, sono in rapporto col ciclo evolutivo (che si compie in due giorni) di un'unica generazione di parassiti, la cui maturazione e segmentazione coincide o di poco precede all'inizio di un accesso febbrile. Se non che, questo caso, come è ben noto, non costituisce punto la regola generale, ma anzi con altrettanta e forse maggiore frequenza si hanno casi più complessi.

Una delle complicazioni più comuni è rappresentata dai così detti casi di terzana doppia o duplicata. A queste forme si applica la legge che, essendo stata da me insistentemente sviluppata riguardo alla quartana, credo superfluo documèntare colla descrizione di casi speciali, e cioè che ai due accessi succedentisi ad un giorno di distanza, corrispondono due diverse generazioni parassitarie raggiungenti il completo sviluppo pure con un giorno di distanza: ove i due accessi sieno di diversa intensità, l'uno forte, l'altro leggero, è facile constatare che a quello corrisponde un'abbondante, a questo una scarsa generazione di parassiti malarici. I due accessi sono sempre in rapporto colla maturazione e segmentazione di una distinta generazione parassitaria.

Ritenuta la legge fondamentale, si può facilmente comprendere, come verificandosi il caso che le generazioni parassitarie non abbiano

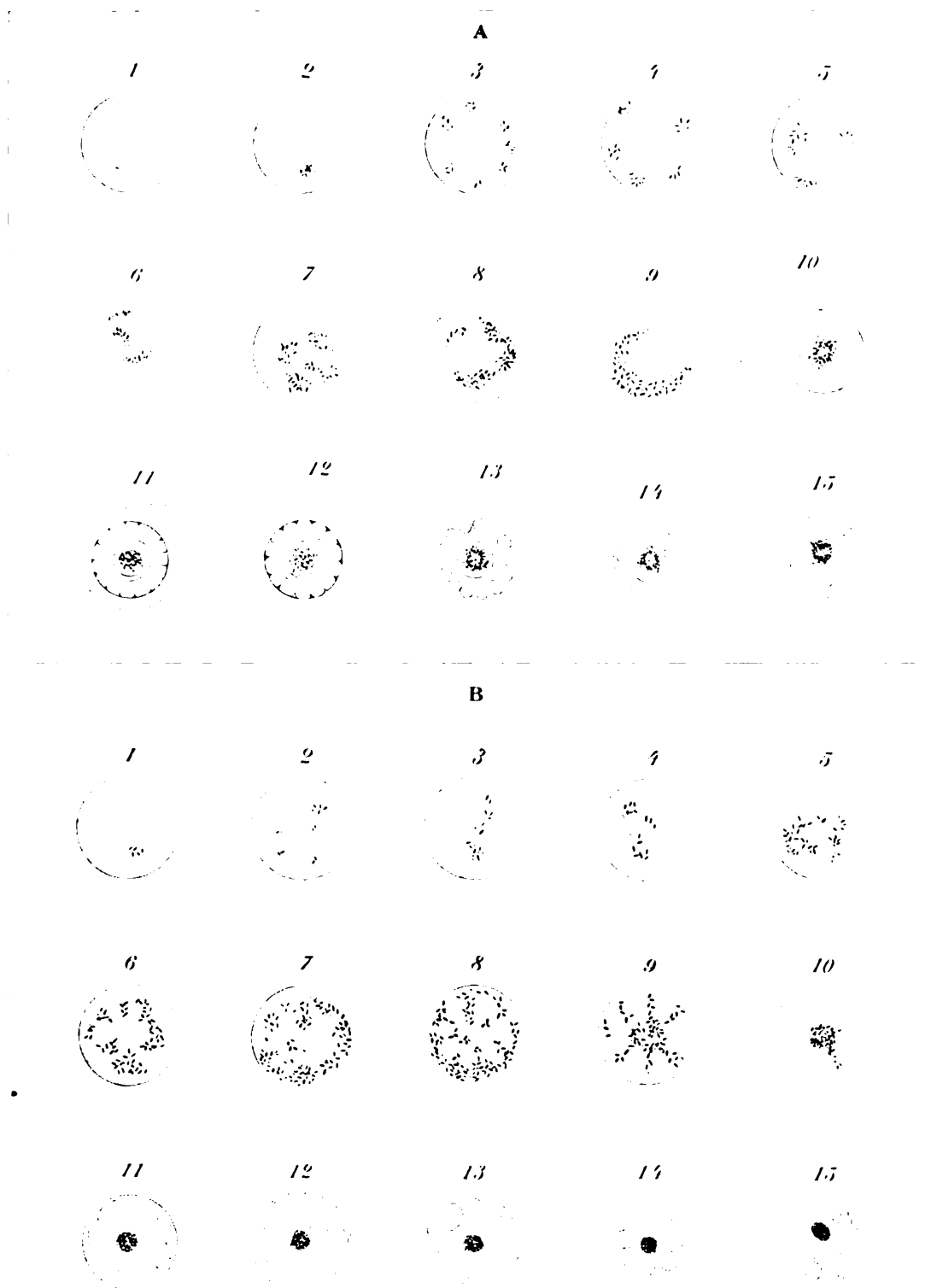
uno sviluppo parallelo, ma procedano più o meno irregolarmente od a gruppi, da quelle due forme di febbre (terzana semplice e terzana doppia), che rientrano ancora nei tipi regolari, si possa passare a forme di febbri irregolari con accessi indistinti (non veri accessi), caratterizzati da lievi aumenti di temperatura, spesso non avvertiti dagli ammalati, e solo dimostrabili mediante scrupolose misurazioni termometriche. Ma si dànno anche casi ancora più complicati, nei quali l'orientamento circa il tipo a cui devonsi ascrivere può riescire difficilissimo od anche impossibile senza una lunga pratica in questo genere di osservazioni: ad esempio, nello stesso individuo può verificarsi la sovrapposizione di una terzana semplice o complessa ad una quartana semplice o complessa, avendosi però sempre la possibilità di distinguere e seguire le diverse generazioni parassitarie e di verificarne il rispettivo ciclo, non che il rapporto o con spiccati accessi o con lievi rialzi di temperatura a seconda che la generazione parassitaria corrispondente è scarsa o numerosa.

Un esempio di tal genere ebbi recentemente occasione di verificare sui monti di Valdieri in individuo che, colpito da febbre intermittente in seguito a prolungato soggiorno in una delle regioni più malariche della Sardegna, da oltre nove mesi andava soggetto ad accessi febbrili, non avendo ottenuto che brevi tregue in seguito a diverse cure. Il giudizio sulla forma eccezionalmente complicata, da me formulato in base al solo esame del sangue, venne successivamente confermato dalle misurazioni termometriche fatte con accuratezza e colla voluta insistenza.

Il reperto prevalente era rappresentato da forme caratteristiche della quartana e più precisamente da una quartana triplicata (una tra le forme di quotidiana), vale a dire esistevano tre distinte generazioni parassitarie maturanti successivamente con un giorno di intervallo.

In perfetta corrispondenza col pronostico dedotto dalla diversa abbondanza delle tre generazioni, si potè verificare nell'osservazione continuata per dieci giorni, la regolare successione di un accesso intenso (temp. 40.8-41) di uno mediocre e di uno lievissimo. Siffatti accessi rientranti nel tipo della quartana insorgevano dalle 2 alle 4 pom. cessando nella notte. Ma in pari tempo l'osservazione del sangue dimostrava l'esistenza di più scarse forme presentanti i caratteri dei parassiti malarici della terzana, le quali avevano un ciclo indipendente da quelle della quartana, che maturavano e segmentavansi nelle ore pomeridiane. Delle forme di terzana esistevano pure due categorie, sviluppantesi ad un giorno di distanza l'una dall'altra, che maturavano invece nelle ore antimeridiane (dalle 8 alle 10). Queste forme indicavano una terzana doppia, lieve: orbene dalle accennate

Dott. Camillo Golgi - Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana

(da Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XIII)

misurazioni termometriche risultò appunto che, nelle ore suddette, l'ammalato presentava un rilevante aumento di temperatura (dai 36.7-37 esistente alle 6-7 ore ant. saliva a 37.8-38-38.5).

Per poco in questo caso l'infezione malarica si appalesava non già con accessi di febbre intermittente, ma con una febbre soltanto remittente. L'intermittenza era però ben pronunciata in giorni nei quali, ai più lievi accessi di terzana, corrispondevano i più forti accessi di quartana.

Noto per incidenza che in questo caso ho potuto sorprendere anche l'esistenza di scarsissime forme flagellate corrispondenti a quelle descritte da LAVERAN, MARCHIAFAVA e CELLI, OSLER e COUNCILMANN. Malgrado i prolungati esami in tutti i periodi della giornata ed anche di sera, le poche forme in discorso a me sono apparse esclusivamente nei preparati eseguiti dalle 9 alle 11 ant., vale a dire in corrispondenza o poco dopo il periodo di maturazione delle forme di terzana. Per tale coincidenza e per la somiglianza che il corpo del flagellato presenta coi corpi pigmentati che rimangono liberi in seguito alla segmentazione, è sorto in me il dubbio che le forme flagellate vedute entrassero nel ciclo evolutivo dei parassiti della terzana, il che naturalmente porterebbe ad ammettere, cosa del resto verosimile, l'esistenza di forme non del tutto corrispondenti a quelle che a me si sono presentate nel terreno ordinario, delle mie osservazioni. Se non che, mancommi l'opportunità di fare su questo punto più precise osservazioni.

* * *

Ricordando quanto ho diffusamente detto, coll'appoggio di casi dimostrativi, nel mio lavoro particolarmente riguardante il ciclo evolutivo dei parassiti malarici della quartana (1) e le osservazioni contenute anche in questa nota, parrebbe superfluo fermarmi sui rapporti che devono esistere tra l'intensità degli accessi e la quantità dei parassiti, ad ogni modo riporterò le conclusioni da me già date, cioè:

Anche per la terzana esiste un rapporto proporzionale tra l'intensità degli accessi e la quantità dei microrganismi malarici esistenti nel sangue: quanto più abbondante è il reperto parassitario, tanto più intensi sono gli accessi, e viceversa. Ai più scarsi reperti possono poi corrispondere non accessi veri, ma soltanto più o meno spiccati rialzi di temperatura.

Qualora la quantità degli stessi microrganismi sia discesa ad un minimum, il cui livello non è con precisione determinabile (certa-

(1) Loc. cit.

mente varia nei diversi individui), essi possono diventare impotenti a produrre nel sangue il grado di alterazione valevole per provocare un accesso febbrile.

Alla legge già accennata non tolgono valore alcuni casi apparentemente contraddittorî di accessi lievi corrispondenti a reperti piuttosto abbondanti, oppure di accessi forti in soggetti che all'esame del sangue diedero uno scarso reperto parassitario. Infatti, si presenta ovvia la supposizione che per produrre quelle differenze di risultato entrino in giuoco altri elementi all'infuori della quantità delle forme parassitarie, come sarebbe la diversa rapidità del ricambio, la diversa eccitabilità del sistema nervoso od altre condizioni ora non determinabili. L'influenza delle diverse condizioni individuali è resa evidente anche dal fatto che nei ragazzi è quasi regola che ad un reperto parassitario scarso corrispondano accessi forti, mentre invece è in generale negli individui d'età avanzata che si osserva il fatto contrario.

* * *

Tra i fatti che emergono dalla precedente esposizione, uno soprattutto parmi debba essere particolarmente rilevato per la sua importanza sia dal punto di vista generale naturalistico-biologico, che da quello speciale clinico-patologico, cioè il fatto in sè stesso che il particolare e caratteristico decorso della febbre terzana è legato allo sviluppo di un microrganismo distinto non meno biologicamente che morfologicamente da quello che produce un congenere, ma non identico processo febbrile, la febbre quartana.

Esclusivamente riferendomi al secondo punto, l'importanza clinico-patologica del fatto in discorso apparisce manifesta quando si consideri che le differenze biologiche e morfologiche del parassita della terzana, rispetto a quello della quartana, sono di tal grado, per cui dal semplice esame del sangue può tornar facile il riconoscimento della terzana e la sua diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di febbri intermittenti malariche.

Sebbene nell'andamento di questa stessa esposizione io abbia già dovuto far cenno di tali differenze, tuttavia credo non inutile fare un ordinato riassunto dei caratteri differenziali di queste due varietà di parassiti malarici.

CARATTERI BIOLOGICI.

a) *Differenze del ciclo evolutivo.* — Il parassita malarico della terzana compie il suo ciclo in due giorni, quello della quartana in tre.

b) *Differenze nel carattere dei movimenti ameboidi.* — I corpi ameboidi endoglobulari della terzana hanno movimenti ameboidi molto più vivaci che quelli della quartana.

Mentre in questi, i movimenti si possono verificare con una certa facilità (giammai in grado molto spiccato) soltanto nelle prime fasi del loro sviluppo, ed anche allora di solito è necessario creare artificialmente le condizioni opportune (riscaldamento dei preparati), in quelli della terzana invece i moti ameboidi sogliono essere così vivaci che assai difficilmente, come ho già notato, permettono di sorprendere le diverse forme che il parassita va assumendo.

c) *Differenze nel modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo ospitante.* — Il parassita della terzana decolora il globulo in modo molto più energico e rapido. Mentre nella febbre quartana la sostanza dei globuli invasi dai parassiti conserva il caratteristico colore giallo verdognolo fino all'ultima fase della distruzione, e cioè anche quando detta sostanza non è più rappresentata che da un sottile orlo, invece i parassiti della terzana spiegano rapidamente la loro azione sulla sostanza colorante, per cui accade che fin dalle prime fasi dello sviluppo, quando non occupano che una piccola parte dei globuli ospiti, questi, conservando inalterato il loro diametro, si presentano scolorati, ciò che contribuisce a farli subito differenziare dagli altri. Questo rapido e contemporaneo scoloramento dell'intero globulo è verosimilmente in rapporto alla rapidità con cui il parassita spinge le sue propaggini protoplasmatiche in tutte le parti del globulo fino alla periferia di esso.

d) Può ascriversi a questa categoria di note differenziali (probabilmente dipendendo ancora dalla speciale azione esercitata dal parassita sulla sostanza globulare) la diversa fisionomia d'insieme che assumono i globuli attaccati dal parassita nei due tipi di febbre intermittente: nella quartana siffatti globuli hanno una spiccata tendenza a raggrinzarsi, un fatto opposto si osserva invece nella terzana, nella quale i globuli ammalati, anche quando i globuli normali sono per effetto di preparazione raggrinzati, sogliono presentarsi espansi e quali regolari dischi, che anzi direbbersi alquanto più grandi di quelli normali.

Caratteri morfologici.

Riguardo ai caratteri morfologici si può considerare:

a) *Una differenza nell'aspetto e nei contorni del parassita endoglobulare.* — Nella terzana il protoplasma del parassita ha un aspetto molto più tenue e più delicato di quello dei parassiti della quartana.

Questi si differenziano da quelli anche perchè hanno contorni più delimitati e più netti. Questa nota differenziale è più spiccata nella prima fase dello sviluppo delle due varietà.

b) *Differenze relative al pigmento.* — Nella quartana il pigmento si presenta in forma di granulazioni e di bastoncini più grossolani che nella terzana, nelle quali granulazioni i bastoncini sono di estrema finezza. Questi si differenziano da quelli anche perchè il colore del pigmento ha un tono diverso: la differenza risulta evidente all'occhio pratico, senza che possa essere ben definita in rapporto colla scala cromatica.

c) *Differenze nel modo con cui si svolge il processo di segmentazione.* — Sono evidentissime, come già ho osservato, e tali che da sole possono permettere, nei casi semplici, la diagnosi differenziale tra terzana e quartana (*v.* pag. 12). Notevolmente diverse sono le forme relative alle varie fasi del processo (mi riferisco perciò alle FIG. 11 a 15 *A* e *B*); inoltre nella terzana il processo non si svolge in modo così uniforme ed invariabile, come nella quartana, ove le deviazioni dal tipo fondamentale sono rare eccezioni, ma quasi di regola si effettua con diversa modalità (*v.* figure e descrizioni).

* * *

Dallo stesso punto di vista clinico-patologico un altro lato della questione merita considerazione particolare: le numerose varietà di febbri intermittenti malariche che soglionsi annoverare, in *grandissima maggioranza* sono semplici varietà o combinazioni dei due tipi fondamentali, quello della terzana e quello della quartana, in quanto che precisamente devonsi riferire a parassiti che compiono il loro ciclo evolutivo in tre oppure in due giorni.

Questa osservazione vale specialmente per le così dette *febbri quotidiane* e per talune *irregolari*, giacchè, dopo le particolareggiate dimostrazioni da me date in questo e negli altri precedenti miei lavori sulla malaria, non è il caso di insistere per le forme classiche di *quartana* semplice o doppia e di terzana. Adunque le *febbri malariche quotidiane*, tenuto conto della loro genesi, non rappresentano un tipo, a sè, ma non sono che forme complesse di quartana e di terzana: in parte esse rientrano nel primo di questi due tipi, perchè la forma di quotidiana è da riferirsi all'esistenza di *tre* distinte generazioni parassitarie che vivono e si sviluppano contemporaneamente nel sangue, ma ad un giorno di distanza l'una dall'altra, e corrispondentemente maturano e si segmentano cagionando l'accesso ad un giorno di distanza (queste forme si potrebbero quindi indicare anche col nome di *quartane triple*

o triplicate); in parte invece rientrano nel tipo della *terzana*, perchè l'accesso quotidiano è da riferirsi a due distinte generazioni parassitarie che compiono il loro ciclo in due giorni, maturando e segmentandosi ad un giorno di distanza. Con ciò non si esclude l'esistenza di altri tipi di febbre legati allo sviluppo di altre varietà di parassiti malarici. Anzi fin d'ora potremmo con fondamento parlare di un altro tipo di febbre malarica legato alla presenza nel sangue delle semilune di LAVERAN (1). Queste forme, che sogliono trovarsi in casi di febbre intermittente a tipo irregolare e che, tra l'altro, sono caratterizzate dalla straordinaria resistenza al chinino, hanno uno sviluppo non ancora ben conosciuto, non potendo io ancora attribuire altro significato che quello di un'ipotesi alla successione di forme accennate e disegnate nel primo mio lavoro. Riguardo a questi casi, posso con fondamento soltanto aggiungere, che la comparsa degli accessi è legata a certe fasi evolutive delle semilune ed alla periodica comparsa di forme giovani (non pigmentate = così detti plasmodî) entro i globuli rossi. Però queste forme giovani derivate dalle semilune anzichè procedere ad un regolare sviluppo, come le varietà della terzana e della quartana, in grande maggioranza rimangono enerti per scomparire in breve (2).

L'esistenza di altri tipi non si può escludere anche pensando ai flagellati, giacchè sebbene essi verosimilmente non rappresentino che una fase di altre forme, forse diverse (3), tuttavia la loro biologia non possiamo, per ora, dirla conosciuta.

(1) Riferisco a queste forme certi casi di febbri intermittenti malariche a intervalli lunghi (di 5, 6, 8, 10 e più giorni) e di solito irregolari, sui quali intendo richiamare l'attenzione con una prossima nota.

(2) Facendo astrazione dalle primissime osservazioni (nelle quali il rapporto cui accenno mi è probabilmente sfuggito) la presenza di corpi ameboidi non pigmentati o con pochissime granulazioni che di regola non si sviluppano affatto o non presentano che un lieve accrescimento (così detti plasmodî), nei casi da me studiati trovaronsi sempre in corrispondenza di forme semilunari.

(3) A pagina 16 nel dar conto di un complicatissimo caso di infezione malarica, nel quale ho verificato la presenza di rare forme flagellate, ho accennato al dubbio che esse fossero una fase di passaggio delle forme parassitarie endoglobulari della terzana (s'intende nel caso speciale). In base a talune più recenti osservazioni, inclino ad ammettere che i flagellati possono anche rappresentare una fase dello sviluppo delle così dette semilune (*), s'intende che ciò non costituirebbe punto la legge generale, ma verificherebbesi solo per alcune forme di semilune. Su questo punto mi riserbo di ritornare dopo ulteriori osservazioni.

(*) Dalla stessa recente comunicazione dei professori CELLI e GUARNIERI che ho precedentemente ricordato, risulta aver essi pure già verificato un rapporto di sviluppo tra le semilune e le forme flagellate.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

A

Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella terzana (sviluppo in due giorni).

FIG. 1, 2, 3, 4, 5. — 1ª *Fase*. Accrescimento progressivo del parassita malarico nelle prime 24 ore con progressivo scoloramento del globulo (trasformazione della emoglobina in melanina).

FIG. 6, 7, 8, 9, 10. — 2ª *Fase* ed incominciamento della 3ª. Ulteriore graduale sviluppo progressivo del parassita malarico fino alla maturazione. Mentre l'emoglobina è andata gradatamente scomparendo (in 8, 9, 10 la sostanza globulare è ridotta ad un pallido velamento), la melanina è considerevolmente aumentata. Nelle FIG. 9, 10 vedesi iniziata la riduzione del pigmento al centro. Nella FIG. 10 il parassita presenta già quel differenziamento dell'orlo periferico del suo protoplasma che caratterizza il principio della 3ª fase.

FIG. 11, 12, 13, 14, 15. — 3ª *Fase*. Graduale differenziamento dei singoli globetti rappresentanti la nuova generazione parassitaria (Segmentazione).

In 11, 12, 13 vedesi ancora un ultimo residuo dello stroma globulare in forma di un velamento appena visibile.

In 11 a 14 va facendosi sempre più evidente il globo centrale residuo del parassita generatore (1º modo di segmentazione).

La FIG. 15 rappresenta un caso di segmentazione totale del corpo parassitario (2º modo di segmentazione).

B

Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella quartana (sviluppo in tre giorni).

FIG. 1, 2, 3. — Accrescimento progressivo del parassita del primo giorno di apiressia, con progressiva distruzione dell'emoglobina che viene trasformata in melanina. Non si nota un graduale scolorimento contemporaneo in tutta la sostanza globulare: la trasformazione dell'emoglobina accade come conseguenza dell'ingrossamento e dell'invasione del parassita.

FIG. 4, 5, 6. — Ulteriore accrescimento del parassita durante il secondo giorno di apiressia. Il parassita invade gradatamente la massima parte del corpo globulare continuando la trasformazione dell'emoglobina in melanina.

FIG. 7-15. — Terzo giorno (giorno dell'accesso, dato che l'accesso accada verso mezzodì). Sviluppo ulteriore, maturazione e segmentazione del parassita.

Nella FIG. 7 esiste ancora, in forma di un incompleto e sottile orlo, una traccia di sostanza globulare, presentante ancora il tipico colore dell'emoglobina.

Nella FIG. 8 la sostanza globulare è del tutto scomparsa (così detto corpo pigmentato libero).

Nelle FIG 9-10 si avvia la riduzione del pigmento verso il centro, in pari tempo cominciano i primi cenni della segmentazione.

FIG. 11, 12, 13, 14. Successive fasi del processo di segmentazione.

FIG. 15. Allontanamento dei parassiti della nuova generazione.

SULLE FEBBRI INTERMITTENTI MALARICHE A LUNGHI INTERVALLI (1)

CRITERII FONDAMENTALI DI RAGGRUPPAMENTO DELLE FEBBRI MALARICHE

NOTA

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

Accanto alle classiche e comuni forme di febbri intermittenti malariche – quotidiane, terzane, quartane – gli antichi scrittori di medicina collocano, soffermandosi con certa insistenza a documentarli, taluni tipi eccezionali i quali sarebbero da ciò caratterizzati, che gli accessi ritornano ad intervalli più lunghi che nelle forme ordinarie.

IPPOCRATE parlò di febbri *quintane, settane, nonane;* GALENO asserì d'aver osservato un caso di *quintana*, e anche TULPIO menzionò un caso di *quintana*, di cui era affetta una bambina di diciotto mesi figlia di un tal chirurgo, la quale durò sino alla fine con distintissimo e non interrotto periodo. CELSO rilevò la differenza tra febbre quotidiana, terzana e quartana ed accennò a tipi più lunghi « *interdum etiam longiore circuitu quaedam redeunt, sed id raro evenit* ».

Scorrendo poi a gran passi la letteratura medica, abbastanza di frequente troviamo ricordati tipi diversi con accessi ricorrenti ad intervalli più o meno lunghi.

Della *sestana* e *ottana* si trovano esempi nelle *ephemerides naturae curiosorum*. Lo ZEVIANI descrisse la *sestana*, che avrebbe seguìto per una intera invernata, assicurandosi della regolare successione degli accessi; e prima di lui affermò d'aver osservato la stessa forma il GENTILI. Della *settana* non solamente se ne trova fatta menzione in IPPOCRATE, ma ancora la ricordano TOMMASO da VEIGA, lo SPON, il ROHDE, BOERHAVE, WERLHOFF, TISSOT, ecc.; e ne parlò anche il MORGAGNI, il quale anzi, si è fermato a confutare le diverse interpretazioni messe in campo da altri scrittori: giustamente su questo punto egli osservava che « le febbri aventi *più lunghi intervalli*, poichè

(1) *Archivio per le Scienze cliniche*, Vol. XIV, N. 14, 1890.

spesso succedono alla quartana, non sono perciò da *tenersi per quartane* delle quali siano resi più lunghi gli intervalli, se contro ciò che si è stabilito non vogliamo *parimenti tenere le quartane*, quando succedono alle *terzane*, per *terzane* delle quali siano divenuti più tardi i ritorni ».

L'*ottana* trovasi più frequentemente menzionata e ne parlarono SIM. SCHULTZ, AMATO LUSITANO, BALLONIO, WERLHOFF, DE-HAEN, TISSOT, ecc.; la *nonana* fu, dopo IPPOCRATE, veduta da ZACUTO LUSITANO, da WERLHOFF e l'accennò anche AVICENNA. Della *decimana*, che durò due anni, si fa menzione dallo stesso ZACUTO LUSITANO ed è citata da GILBERTO INGLESE.

Infine non mancano le osservazioni di febbri *quattordecimane* e di *quindecimane*. WERLHOFF affermò d'avere egli stesso osservato sì quella che questa forma (1).

Trascuro certe osservazioni di febbri intermittenti perfino con 30 giorni di intervallo, pel carattere di eccessivo empirismo con cui vennero presentate.

Per fermarci ad uno scrittore del passato secolo, il BORSIERI, troviamo che questo celebre clinico, riferendosi all'autorità degli scrittori delle diverse epoche e coll'appoggio dell'esperienza propria, dà senz'altro come sicura l'esistenza di questi eccezionali tipi di febbre; anzi sull'argomento, in modo inusitato egli diffondesi in citazioni « *ut nullus locus de huiusmodi febbribus dubitandi sit reliquus* » (2).

L'opinione dei medici antichi trova un riscontro nelle idee popolari tuttora diffuse: è noto infatti come nei paesi malarici si dia come certa l'esistenza di tipi di febbre con accessi regolarmente ricorrenti ad intervalli di 5, 6, 8 e più giorni; il racconto di casi di tal genere a me accadde di udirlo specialmente in Sardegna.

Tutto questo è in precisa contraddizione colle idee diffusamente accettate fra patologi e clinici moderni, i quali, o nemmeno fanno cenno dell'esistenza di quegli eccezionali tipi di febbri intermittenti malariche, o le menzionano per dichiararne la insussistenza.

Non le menzionano, ad esempio, EICHHORST e KUNZE.

NIEMEYER asserisce non essere « constatato se in realtà esistono forme intermittenti con un ritmo di 5–6–7 giorni, e se i parossismi in certi casi siano separati da un intervallo ancora maggiore ».

JACCOUD (3) ritiene che « le febbri a ritmo prolungato alle quali venne dato il nome di quintane, settane, ottane (accessi ad intervallo

(1) WERLHOFF, « De febrib. », sect. VI, § IV.

(2) J. B. BURSERIUS. « Institutionum Medicinae praticae, Vol. I, Pars I, — De Inflammatione et de Febbribus ». Mediolani, M.DCC.XXIV.

(3) JACCOUD. « Traité de Pathol. interne », III édit. Paris, 1873.

di cinque, sette, otto giorni) oggidì non possono essere ammessi senza riserve; è assai verosimile che il lungo intervallo di apiressia presenti in realtà dei piccoli accessi apprezzabili soltanto col termometro o coll'analisi delle orine; le osservazioni di SIDNEY RINGER e di ZIMMERMANN giustificano questa osservazione ».

LAVERAN (1) scrive che i tipi di febbre intermittente che ha potuto constatare sono quelli di quotidiana, terzana, quartana « l'esistenza di tipi più complicati, egli aggiunge, febbri quotidiane doppie, terzane e quartane doppie, ecc., o ad intermittenze più grandi, febbre quintana, sestana, settana, ottana, non mi sembra assolutamente dimostrata: queste lunghe intermittenze si spiegano quasi sempre colla soppressione di alcuni accessi sotto l'influenza del solfato di chinina ».

Se LAVERAN ha potuto esprimere il giudizio qui ricordato, vuol dire che a lui è mancata l'opportunità di studiare casi adatti per quel rilievo, giacchè avendo egli giuste conoscenze sui rappresentanti del miasma malarico, non gli sarebbe altrimenti sfuggita la natura malarica dei casi medesimi; ma per ciò che riguarda gli altri moderni clinici e patologi, della nessuna fede che presso di essi han potuto trovare le osservazioni degli antichi portanti ad ammettere l'esistenza delle febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli, possiamo facilmente darcene ragione considerando, che, mentre finora è mancata la diffusa conoscenza di criterî ineccepibili (quali si posseggono ora) per verificare con assoluta certezza l'esistenza della infezione malarica, massime nei casi scostantisi dal comune andamento, d'altra parte, gli accessi febbrili eventualmente ricorrenti a lunghi intervalli, troppo facilmente si prestano a diverse interpretazioni, lasciando aperto l'adito ad obbiezioni che tolgono valore dimostrativo ai risultati dell'osservazione clinica pura. Rispetto ai casi di questo genere, è infatti ovvio di supporre trattisi di febbri terzane o quartane, delle quali, per effetto di cura o per altre non determinabili influenze, sia mancato o passato inavvertito qualche accesso; oppure si tratti di febbri d'altra natura con alcune accidentali periodiche ricorrenze. A quest'ultima obbiezione si potrebbe attribuire un peso tanto maggiore, in quanto che nei paesi malarici, con facilità veramente eccessiva, si tende ad ammettere che le febbri eventualmente separate da intermittenze o anche semplicemente remittenti, siano da riferirsi all'influenza malarica.

(1) A. LAVERAN. « Traité des fièvres palustres. Avec la description des microbes du paludisme ». Paris, Octave Doin, 1884.

Quale fra le due opposte opinioni possiamo noi giudicare conforme al vero? Sono veramente ingiustificate così le antiche osservazioni, come la diffusa credenza popolare, favorevoli all'esistenza di febbri periodiche di malaria, ricorrenti a lunghi intervalli?

Gli studî clinici ed etiologici sulle febbri malariche che ho fatto in questi anni, già da tempo hanno in me creata la convinzione armonizzante coi dati registrati dagli antichi medici: ho anzi esplicitamente manifestato quel convincimento in parecchie occasioni. Tra l'altro, nell'ultimo mio lavoro sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici (1), dopo aver fatto la diagnosi differenziale dei parassiti della terzana, rispetto a quelli della quartana, ed aver enumerati i dati morfologici e biologici che rendono possibile quella distinzione, rilevando come le note semilune di LAVERAN abbiano una biologia affatto diversa da quella delle comuni forme endoglobulari, cui legansi i classici tipi di febbri terzane, quartane e loro combinazioni, accennai senza riserve alla verosimile esistenza di altri tipi legati al ciclo biologico delle stesse forme semilunari. Nella stessa occasione ho di più precisato che, a differenza di quanto accade per le forme endoglobulari della terzana e quartana, lo sviluppo delle semilune non ha luogo in un periodo costante di tempo, e che, di conseguenza, i tipi da me supposti non erano ad intervalli regolari e costanti, come nella massima parte delle febbri malariche, ma ad intervalli irregolari.

Ciò che allora ho esposto col massimo riserbo, giacchè se le precedenti mie osservazioni erano sufficienti per convincere me, non potevano valere quali documenti di prova per altri, dopo aver raccolto ulteriori dati, non esito ad esporlo ora quale accertata conoscenza.

Sebbene non frequenti, pure esistono febbri intermittenti malariche caratterizzate da accessi che ricorrono ad intervalli di 5–6–8–10–12 e non ho difficoltà ad aggiungere (quantunque in proposito io non possegga osservazioni personali) perfino 14, 15 giorni.

Conformemente alla legge generale da me dimostrata, anche siffatti tipi febbrili sono legati al ciclo biologico di speciali parassiti malarici; però queste febbri, a differenza delle classiche forme di terzana e quartana, non hanno un andamento tipico e regolare, ma presentano in ogni singolo caso accessi ricorrenti ad intervalli di varia durata. I parassiti malarici, dai quali le medesime forme febbrili

(1) C. GOLGI. « Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. Diagnosi differenziale tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana » (*Arch. per le scienze mediche*, Vol. XIII, 1889 e *Fortschritte der Medicin*, N. 3, Februar 1889).

dipendono, in tutti i casi da me fino ad ora studiati, erano rappresentati dalle accennate forme semilunari di LAVERAN, il cui ciclo evolutivo, per quanto dalle stesse mie osservazioni risulta, non compiesi entro un limite di tempo costante e ben determinato, ma in un periodo di varia durata e diverso nei diversi soggetti, ed anche nello stesso ammalato, a seconda di circostanze non ancora determinate.

Fra le osservazioni raccolte, la seguente è riuscita più che tutte dimostrativa, anche perchè, riferendosi ad ammalato che per oltre due mesi fu degente nel comparto ospitaliero che io dirigo, ho potuto avere l'opportunità di verificare, mediante le giornaliere misurazioni termometriche, i periodi di ritorno degli accessi febbrili, ed anche di seguire passo passo, colla maggiore possibile precisione, le modificazioni presentate dal parassita (semilune).

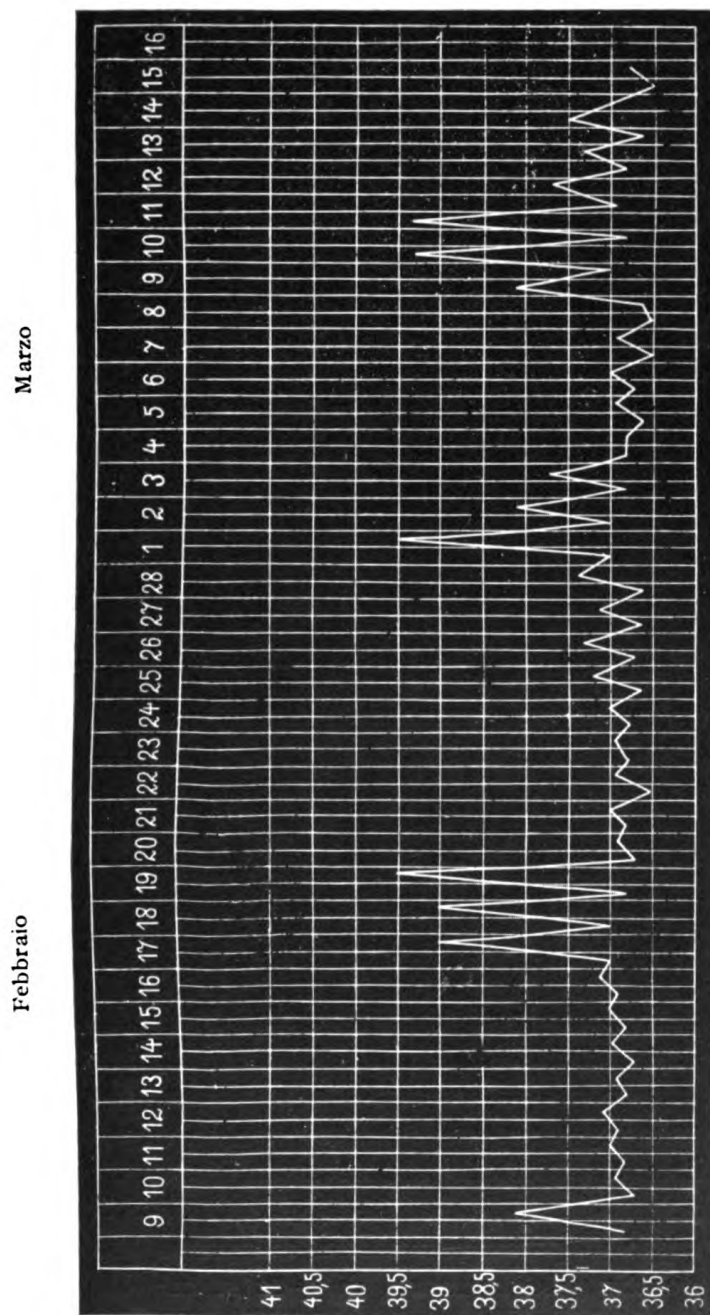
Trattasi di un ragazzo dodicenne, certo Mestorini Francesco contadino di Breme. Collocato nel mio comparto il 3 gennaio 1889, poichè dalla sua relazione risultava che da oltre 5 mesi (dall'agosto) era affetto da accessi di febbre intermittente che ricorrevano ogni giorno, sebbene con tipo non regolare, venne subito praticato l'esame del sangue. Il ben caratteristico reperto malarico ottenutone risultò da prima assai complicato, così da riescire difficile un orientamento sul tipo dell'infezione. In questi primi esami precisamente riscontraronsi: 1°) Corpi pigmentati liberi appartenenti alla categoria delle semilune, s'intende colla varietà di forma che rappresentano le diverse loro fasi di sviluppo (corpi tondeggianti, ovali, più o meno allungati, diritti o leggermente incurvati, spiccate forme semilunari). 2°) Forme ameboidi endoglobulari, spettanti al tipo dei parassiti malarici della terzana, e anche queste a diverso periodo di svuluppo. 3°) Forme ameboidi endoglobulari non pigmentate, quella varietà che, di regola, non si sviluppa (forme corrispondenti ai plasmodii non pigmentati di MARCHIAFAVA e CELLI). 4°) Finalmente di tratto in tratto talune forme flagellate.

Dal reperto si fece giudizio di *terzana irregolare* (parassiti malarici sviluppantisi non a gruppi paralleli, ma seguentisi ad ineguali distanze) sovrapposta a quella forma di irregolare infezione malarica che è legata alla presenza nel sangue dei corpi semilunari.

Parve da prima che l'ammalato, appunto per la complicazione ed irregolarità del reperto, mal si presentasse per un'osservazione accurata sul rapporto degli accessi febbrili col ciclo evolutivo degli emoparassiti; se non che, senza cura di sorta, e per solo effetto delle migliorate condizioni igieniche generali e di nutrizione, il reperto del sangue andò rapidamente semplificandosi in modo che al 4°–5° giorno di degenza rimanevano le *sole semilune* e anche queste in quantità

non grande. A questo punto, mancati gli accessi quotidiani riferibili ai parassiti della terzana, e succedutisi parecchi giorni di apiressia, senza l'esame del sangue avrebbesi potuto supporre la guarigione; invece, fissata l'attenzione sulle forme semilunari *esclusivamente rimaste*, incominciò il periodo delle più rigorose osservazioni che formano la base di questa nota.

Mentre quanto ai dati riferentisi al decorso clinico, mi limito a riportare la *curva termometrica*, dedotta dalle ripetute giornaliere misurazioni, come quella che da sola riassume tutto quanto, nel riguardo clinico, il caso può offrire di interessante; circa il reperto del sangue devo invece dar conto di una serie di dati, subito rilevando che ai dati clinici attribuisco valore dimostrativo solo in quanto ho potuto stabilirne il rapporto col reperto microscopico del sangue.

Ecco la curva:

Curva termometrica in un caso di febbre intermittente malarica a lunghi ed in irregolari intervalli. Gli accessi, o semplici rialzi di temperatura, veggonsi raggruppati in guisa che pei consecutivi 3 giorni con accesso febbrile, od elevazione di temperatura, si fanno 5–10 giorni di apiressia.

Osservando questa curva (per ovvie ragioni tipografiche dovetti limitarmi ad una parziale riproduzione del tracciato), si può a colpo d'occhio rilevare non trattarsi di un unico accesso ripetentesi ad intervalli più o meno regolari; bensì di tre accessi (accessi veri o almeno rialzi di temperatura) raggruppati in guisa che, mentre i singoli accessi succedevansi ad un giorno di intervallo, i gruppi degli accessi erano separati da periodi della durata da 5 a 12 giorni. Risulterà appresso come del raggruppamento e della varia durata degli intervalli si possa dar ragione tenendo conto del reperto; tale raggruppamento e la durata degli intervalli era in così stretta e sicura relazione col reperto microscopico dei parassiti malarici del sangue, che detto andamento della febbre poteva essere a priori calcolato in base al semplice esame microscopico del sangue.

È superfluo il dire che i criterî per giudizio siffatto emergevano dalle insistenti quotidiane osservazioni del sangue; mediante queste osservazioni potevasi verificare che le forme semilunari, esistenti nel sangue, lentamente sviluppandosi, solo in capo al detto periodo di 9–13 giorni raggiungevano quel grado di sviluppo nel quale, per un processo di interno differenziamento, aveva luogo la produzione e l'emissione di giovani corpicciuoli che invadevano altri globuli rossi entro i quali scoprivansi poi coi noti caratteri dei corpicciuoli protoplasmatici non pigmentati, immobili o dotati, in debole misura, di carattere ameboideo. Alla maturazione lenta delle poco numerose forme, dovevansi i lunghi periodi di apiressia. A ciò che le forme semilunari non trovavansi tutte allo stesso livello di sviluppo, ma esistevano in gruppi maturanti a 20–30 ore di distanza, evidentemente era invece da attribuirsi il raggruppamento degli accessi o meglio il succedersi – dopo la lunga apiressia – dei 3 accessi più o meno spiccati.

Pertanto, nello stesso modo che le quartane doppie o triple debbonsi riferire a 2–3 generazioni di parassiti malarici maturanti ogni 3 giorni e ad un giorno di intervallo e le terzane doppie sono invece da riferirsi a 2 generazioni di parassiti malarici maturanti in 2 giorni, ecc., così nel caso presente si poteva ben dire trattarsi di una nonana o dodecimana tripla, giacchè i gruppi di accessi erano legati ad un gruppo di parassiti malarici maturanti lentamente o con un ciclo evolutivo della durata di 7–12 giorni, essendo però ciascuna categoria del gruppo separata dall'altra da un periodo di 24–30 ore.

Questi sono i dati fondamentali riguardanti il rapporto tra il decorso clinico e lo sviluppo delle forme parassitarie esistenti nel sangue.

Richiamando ora più particolarmente l'attenzione sui giornalieri reperti del sangue, parecchi punti meritano di essere considerati, e cioè:

1°) *Progressivo sviluppo delle forme semilunari.* — Nel corso dei 5-12 giorni di perfetta apiressia, le forme semilunari (1) presentavano un lento e graduale sviluppo, passando dalla forma rotonda alla ovale, quindi alla bastonciniforme, senza o con accenno di curva, da ultimo alla caratteristica forma semilunare a curva, prima poco, poi molto pronunciata.

Queste osservazioni mi fanno sempre più inclinare ad ammettere che lo schema di sviluppo da me dato nelle figure da 35 a 43 del mio lavoro sulla malaria pubblicato nel 1886 (2) corrispondano con sufficiente esattezza al vero.

2°) *Invasione nel sangue di giovani corpuscoli non pigmentati in corrispondenza di ciascun accesso.* — Già in precedenti casi, nei quali l'infezione era rappresentata dalle semilune, io aveva fermata la mia attenzione sulla periodica comparsa, in corrispondenza degli accessi, e successiva e più o meno rapida scomparsa dei piccoli corpicciuoli protoplasmatici dotati di movimento ameboide od immobili e in forma di cerchi. Ma in causa della maggior complicazione del reperto, non era riescito a riconoscere con sufficiente sicurezza la legge. Il caso qui riferito, per la maggior lontananza degli accessi, m'ha permesso di verificare con maggior precisione il fatto. Mentre nei lunghi periodi di apiressia, all'infuori della presenza delle semilune libere, rispetto ai globuli rossi il reperto era negativo, la comparsa degli accessi febbrili era costantemente, riguardo al sangue, contrassegnata da una invasione in esso, e corrispondente comparsa entro i globuli rossi, di una notevole quantità di corpicciuoli ameboidi non pigmentati e di scarse forme flagellate. I primi, anzichè procedere ad un ulteriore sviluppo, come è la regola per le forme endoglobulari della febbre terzana e quartana, senza somministrazione di chinino e senza altre cure, entro 12-24-36 ore scomparivano. Durante questo periodo di soggiorno endoglobulare i medesimi corpicciuoli ameboidi si ingrossavano alcun poco acquistando pochi e finissimi granuli di melanina, in certo modo accennando ad assumere i caratteri delle forme a ciclico sviluppo (della terzana o quartana), ma poi, invece

(1) Stimo non inutile ripetere che comprendo sotto il nome di semilune tutte le varietà di forma che rappresentano le diverse fasi di sviluppo di questa categoria di parassiti malarici; sotto lo stesso nome, quindi figurano forme che sono ben lontane dalla semilunare.

(2) C. Golgi. « Sull'infezione malarica » (*Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. X, 1886, Torino).

di progredire, scomparivano, probabilmente per disgregazione granulare. Le forme flagellate scomparivano entro poche ore.

3°) *Possibilità di un passaggio dall'una all'altra forma di parassiti malarici.* — Il fatto, da ultimo menzionato, che (a differenza delle forme giovani risultanti dalla segmentazione dei parassiti della terzana e quartana, le quali, come è dimostrato dalle mie ricerche, entro i globuli rossi percorrono un regolare ciclo evolutivo fino alla fase riproduttiva, cioè segmentazione), le forme giovani derivanti dalle semilune, di *regola* s'arrestano nel loro sviluppo prima di arrivare alla fase riproduttiva, costituisce altra fra le note differenziali fra le due sorta di parassiti malarici. Nello stesso tempo, però, l'accenno di sviluppo, dianzi da me notato per alcune di quelle forme ameboidi, fa pensare alla possibilità che, eccezionalmente, anche giovani forme derivanti dalle semilune, possano, se per avventura dotate di maggior resistenza, procedere nel loro sviluppo fino alla segmentazione ed assumere, così, i caratteri ed il significato dei parassiti a sviluppo ciclico proprî della terzana e quartana. Clinicamente ciò tradurrebbesi nella sovrapposizione di una febbre terzana o quartana ad una febbre irregolare. Il reperto fornito nei primi giorni di degenza nell'ospedale dal caso sul quale io ho qui particolarmente richiamata l'attenzione, darebbe fondamento a questa supposizione.

4°) *L'irregolarità degli accessi corrisponde all'irregolare sviluppo delle forme parassitarie.* — Merita pure venga separatamente presa in esame anche l'irregolarità, rispetto al tempo, con cui ha luogo lo sviluppo delle semilune, alla quale irregolarità è legato l'atipico andamento di talune febbri intermittenti malariche. Siffatte differenze, circa la durata dello sviluppo, come già ho notato, si verificano, non soltanto nei diversi soggetti, ma ben anco nello stesso individuo e nel decorso della stessa infezione. Se intorno alle cause di cotali differenze, finora nulla può dirsi di preciso, non è però meno importante il significato del fatto, anche nei riguardi della pratica. Infatti, mentre il verificare nel sangue la presenza delle forme parassitarie a sviluppo ciclico, permette di stabilire con precisione, non soltanto se trattasi di terzana o quartana e loro complicazioni, ma anche il giorno e quasi l'ora di insorgenza dell'accesso febbrile, invece nulla di tanto preciso è possibile qualora l'esame del sangue dimostri che l'infezione è rappresentata dalle semilune.

A codeste deduzioni s'oppongono, non soltanto le accennate irregolarità di sviluppo e la mancanza di una legge più o meno costante circa il tempo che impiegano le semilune per raggiungere il grado di maturazione voluto perchè in esse compiasi il processo riproduttivo, ma anche la mancanza di dati morfologici che valgano a caratteriz-

zare in modo preciso, come accade per le forme della terzana e della quartana, le diverse fasi di sviluppo (e specialmente le ultime più avanzate) delle forme semilunari. Si possono bensì riconoscere quali sieno le più mature, ma col voler precisare quando sia immimente la fase riproduttiva, si va incontro ad errori di giudizio, giacchè talvolta verificansi dei ritardi tanto sorprendenti, quanto inesplicabili.

Ora, se non soltanto non si può precisare entro qual periodo di tempo le semilune compiono certo ciclo e se, anzi, è noto che, per cause non determinabili, in proposito esistono differenze nei diversi casi ed anche nell'andamento del caso stesso, è evidente che pei casi, nei quali l'infezione è rappresentata dalle semilune, deve mancare la possibilità di stabilire, in base al semplice esame del sangue, i dati clinici relativi al tipo febbrile ed all'insorgenza degli accessi, essendo, dopo tutto, così il tipo febbrile come i singoli accessi sempre legati ad una ben determinata fase evolutiva dei parassiti malarici.

Tenendo conto di questi dati, facilmente possiamo darci ragione del come allo stesso reperto di sole semilune possano corrispondere tipi svariati di febbri intermittenti e precisamente come accanto a febbri ad intervalli più o meno lunghi, possano esistere, sempre collo stesso reperto, febbri a brevi intervalli e perfino quotidiane semplici e doppie e ben anco subentrali: io stesso ho potuto verificare parecchi di siffatti casi.

È superfluo il dire che la vicinanza degli accessi può derivare, oltrechè da uno sviluppo eventualmente più accellerato, anche da uno sviluppo graduale a gruppi procedenti a brevi intervalli e maturanti a breve distanza: d'onde una periodica successiva diffusione di giovani forme nel sangue.

5°) *Straordinaria resistenza delle semilune all'azione della chinina.* — Altro lato, di importanza essenzialmente pratica, per cui vuol essere considerato il reperto di semilune, cosa del resto ormai notata da tutti quelli che di tale argomento si sono occupati, è la straordinaria resistenza che le semilune presentano rispetto alla chinina: quasi direbbesi che, a somiglianza delle forme durevoli degli schizomiceti, sieno pressochè insensibili all'influenza dei comuni agenti (rispetto alla chinina, le mie esperienze esclusivamente riguardano le ordinarie dosi terapeutiche). Ad esempio, nel caso da me particolarmente menzionato in questa nota, dopo 10 grammi di chinina somministrati nel corso di 8 o 9 giorni (quindi, in media, più di 1 grammo al giorno) l'infezione, sebbene mancassero gli accessi, non era ancora completamente estinta. In una serie di altri casi dello stesso genere m'avvenne altrettanto. Rilevo il fatto senza soffermarmi sulle ovvie considerazioni cui darebbe argomento.

6º) *Le forme flagellate possono rappresentare una transitoria fase di sviluppo anche delle semilune.* — Riguardo al caso qui riferito, altro fra i fatti meritevoli di considerazione è la regolare e periodica comparsa di forme flagellate. Tale comparsa ebbe luogo costantemente nei giorni degli accessi febbrili – colla precedenza di alcune ore rispetto a questi – ed in corrispondenza della invasione nel sangue dei corpicciuoli ameboidi endoglobulari non pigmentati e delle forme tondeggianti od ovali libere, ma non flagellate, e quando, corrispondentemente, diminuiva il numero delle forme tipicamente semilunari e di sviluppo più avanzato. Per siffatte coincidenze, mi crederei autorizzato a considerare le forme flagellate come omologhe delle forme rotonde pigmentate libere che, fin dal primo mio lavoro sulla malaria (*v.* corrispondenti figure), ipoteticamente io ho disegnato come rappresentanti delle prime fasi dello sviluppo progressivo delle semilune (s'intende dello *stadio libero*) (1).

Inclino ad ammettere che tanto quelle come queste compariscano nel sangue quando le semilune hanno raggiunto la perfetta maturazione quale manifestazione di un processo di segmentazione o di rottura delle semilune. Se non che, non essendo riescito a constatare in modo diretto, coll'osservazione microscopica continuata, questa trasformazione, al concatenamento delle forme ipotensive quì accennate devo ancora attribuire soltanto il valore di una molto verosimile ipotesi (2).

(1) L'espressione *stadio libero* include la supposizione di uno stadio precedente di sviluppo endoglobulare, la quale supposizione si presenta affatto naturale, specialmente se si tien conto della melanina, di cui le semilune sono provviste. Per ciò che riguarda il modo di sviluppo endoglobulare delle semilune descritto da MARCHIAFAVA e CELLI e GUARNIERI, io devo soltanto confessare che finora a me non è riuscito di constatare tale sviluppo.

(2) Questa supposta fase formativa delle semilune verosimilmente si svolge come segue: quando esse hanno raggiunto un certo determinato grado di maturazione con corrispondente differenziamento del protoplasma, in conseguenza di un processo dissolutivo della rispettiva membrana, avverrebbe in esse una specie di rottura. — Per effetto di questa, i corpicciuoli ameboidi, a quel punto già differenziatisi dal protoplasma occupante la zona periferica delle semilune, diverrebbero liberi e andrebbero a invadere i globuli rossi; in pari tempo diverrebbe pure libero nel plasma il nucleo centrale, contenente il pigmento delle semilune, presentandosi coi caratteri dei corpi pigmentati tondeggianti a contorno spiccato e dotati di speciale rifrangenza (da me considerati come rappresentanti del Iº stadio di sviluppo delle semilune); i quali corpi appunto in questo primo stadio potrebbero talvolta essere forniti di flagelli (*).

(*) Devo qui notare che, secondo le più recenti osservazioni di CANALIS, le forme rotonde derivano da un rigonfiamento delle forme semilunari e che le stesse *successivamente* vanno incontro ad un processo di segmentazione.

Dopo avere in questo, e più nei precedenti miei lavori sulla malaria sviluppata e dimostrata la legge che il periodico ritorno delle febbri intermittenti malariche è legata al ciclo evolutivo degli emoparassiti malarici (*amoeba malariae*); che la differenza nei tipi febbrili dipende da differenze biologiche degli stessi emoparassiti (diversa durata del ciclo); e che precisamente l'insorgenza degli accessi in ogni caso essenzialmente coincide colla invasione nel sangue di giovani forme derivanti dal processo di riproduzione (processo che di regola accade mediante segmentazione dei parassiti che hanno compiuto una determinata fase evolutiva); dopo aver sviluppato queste leggi, dico, si presenta giustificato il quesito, se tutte le forme cliniche di febbre malarica possano essere riferite a differenze biologiche e morfologiche delle diverse forme di parassiti malarici e se per avventura si presenti ora il caso di tentare altra classificazione od un nuovo raggruppamento delle febbri malariche sulla base di questi nuovi studi.

Sebbene le nostre conoscenze su questo argomento siano ora sorprendentemente allargate ed abbiano acquistato tanta precisione, che taluni punti, dianzi ancora perfettamente oscuri, possono essere spiegati e precisati quasi colla sicurezza di un calcolo matematico, tuttavia le conoscenze medesime non sono ancora tanto complete da potersi credere autorizzato un tentativo come quello. Del resto non sarebbe nè utile, nè opportuno introdurre mutamenti nella classificazione clinica, ora generalmente ammessa e consacrata dalla tradizione, delle febbri intermittenti, tanto più che nei rapporti della pratica clinica sarebbe pressochè impossibile adottare una classificazione basata su criterî così precisi, di carattere così rigorosamente scientifico e di verifica punto facile, come sarebbero quelli dei rapporti ora accennati.

Però, mentre faccio queste riserve e dichiarazioni, giudico, non soltanto conveniente, ma quasi indispensabile che nel campo della clinica scientifica si tenga conto di criterî risultanti dalle nuove conoscenze che ora s'andarono sviluppando.

Pertanto, in base al rapporto, ormai rigorosamente dimostrato, tra i diversi tipi febbrili e i diversi cicli evolutivi dei parassiti malarici, credo che fin d'ora, senza pregiudizio di ulteriori aggiunte, si debba ammettere l'esistenza dei seguenti tipi febbrili fondamentali:

1º) Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che si sviluppano in due giorni.

A questa categoria corrispondono i tipi clinici della terzana e di alcune quotidiane. (Come ho dimostrato, talune quotidiane sono dovute alla maturazione quotidiana di due generazioni di parassiti della terzana).

2º) Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che si sviluppano in tre giorni.

Questa categoria comprende i tipi clinici della quartana, della quartana doppia e di alcune quotidiane o quartane triple. (Queste ultime sono legate alla maturazione quotidiana di tre generazioni di parassiti compienti il loro ciclo in tre giorni, ma che arrivano alla maturazione con un giorno di distanza l'una dall'altra).

3º) Febbri intermittenti legate alla presenza nel sangue di quelle forme, di significazione non ben determinata e compienti il loro sviluppo in un periodo non costante, che sono comunemente designate col nome di semilune.

A questa categoria appartengono molte febbri intermittenti a tipo incostante e come figurano qui le febbri intermittenti a lunghi intervalli, così si possono in questo stesso gruppo includere molte febbri ad intervalli brevi e ben anco talune quotidiane e perfino delle subcontinue e delle quotidiane subentranti. Nella cerchia delle mie osservazioni queste forme hanno figurato in una proporzione molto limitata.

* * *

Come già in precedenti lavori mi sono studiato di far rilevare, risulta da questi studî che le numerose varietà di febbri intermittenti malariche che dal punto di vista clinico soglionsi annoverare in grandissima maggioranza sono semplici varietà e combinazioni dei tipi fondamentali. Di questa osservazione importa che si tenga conto soprattutto riguardo alle così dette febbri *quotidiane* e talune irregolari. Stando alle conoscenze attuali e finchè le ulteriori osservazioni non dimostrino l'esistenza di parassiti malarici i quali compiendo il loro ciclo evolutivo nel giro di un giorno, colla segmentazione di 24 in 24 ore, diano origine ad accessi quotidiani, *le febbri malariche quotidiane*, considerata la loro genesi, in maggioranza risultano dalla sovrapposizione di diversi tipi. Precisamente: in parte rientrano nel tipo della *quartana*, essendo la forma quotidiana da riferirsi all'esistenza nel sangue di tre distinte generazioni parassitarie che vivendo nel sangue vi si sviluppano contemporaneamente, però ad un giorno di distanza l'una dall'altra, e che, corrispondentemente, maturano e si segmentano con un giorno di intervallo, cagionando i quotidiani successivi accessi (queste forme si potrebbero anche designare col nome di quartane triple); in parte invece rientrano nel tipo della *terzana*, perchè l'accesso quotidiano è da riferirsi a due distinte generazioni parassitarie che compiono il loro ciclo in due giorni, maturando e segmentandosi ad un giorno di distanza; in parte ancora vanno

ascritte alle infezioni malariche caratterizzate dalla presenza delle così dette semilune, qualora, esistendo tali forme in quantità rilevante e con gradazioni successive di sviluppo, ne risultino dei gruppi, che, maturando giorno per giorno, diano luogo a corrispondenti quotidiane invasioni di giovani forme nel sangue.

Se accanto alle terzane, quartane, irregolari e loro complicazioni, debbasi annoverare anche un *vero tipo distinto di febbre intermittente quotidiana*, nel senso che esistano dei parassiti malarici che, completando il loro ciclo nel giro di un giorno, debbano produrre quotidiani accessi, a me non fu dato verificarlo, ma non per questo io mi credo autorizzato a negarne l'esistenza. Delle eventuali obbiezioni in proposito non sarebbero da parte mia in alcun modo giustificate, giacchè finora io non ebbi l'occasione di studiare casi di infezione acutissima e neanche di perniciosa (1).

Si presenta qui l'opportunità di altra osservazione:

Nell'ultimo mio lavoro sulla malaria, toccando questa stessa questione del raggruppamento delle febbri intermittenti malariche in rapporto colla biologia dei parassiti malarici, io ho detto che l'esistenza di altri tipi non potevasi escludere anche pensando ai flagellati, la cui biologia non può dirsi perfettamente conosciuta. Ora, sebbene le conoscenze su quest'ultimo rapporto non siano sufficientemente precisate, tuttavia, ritenendo si possa ormai ammettere che i flagellati malarici non rappresentino una varietà distinta o una specie a sè ma soltanto una fase di sviluppo di altre forme, non credo sia il caso di pensare più oltre all'esistenza di altri tipi febbrili eventualmente legati alle forme in questione.

Sarebbe piuttosto il caso di dover discutere tale questione riguardo ai piccoli corpi endoglobulari non pigmentati e generalmente ameboidi (così detti plasmodii non pigmentati di MARCHIAFAVA e CELLI) sui quali particolarmente fermarono l'attenzione i Prof. MARCHIAFAVA, CELLI e GUARNERI sostenendo essere queste *le forme più comuni e diagnosticamente le più importanti.*

Se non che, quanto alla possibilità che a codeste forme sia legato un tipo speciale di febbre intermittente malarica, o che esistano

(1) In una nota testè pubblicata i Professori MARCHIAFAVA e CELLI dichiarano di credersi « non lontani dal vero » ritenendo esista speciale gruppo di febbri (febbri predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma) nelle quali « i plasmodii malarici compiono il loro ciclo di vita in un tempo brevissimo, d'onde gli accessi veramente quotidiani, le febbri subentranti e subcontinue ». In questi casi, essi aggiungono « la scissione occorre talora prima che i plasmodii abbiano sottratto emoglobina al globulo rosso e convertitala in melanina ». — Anche su questo punto io devo limitarmi a dichiarare essermi mancata la possibilità di verificare fatti dimostrativi.

febbri intermittenti con reperto esclusivamente rappresentato dagli stessi corpicciuoli non pigmentati (come dagli stessi osservatori è ammesso), devo ripetere che nella cerchia delle mie osservazioni, non soltanto non si verificarono casi dai quali io possa trarre orgomenti favorevoli a quella supposizione, ma che detti corpicciuoli ameboidi non pigmentati, che di regola non si sviluppano o non presentano che un lieve grado di accrescimento, da me non vennero mai trovati quale reperto unico, ma sempre in corrispondenza delle forme semilunari (1).

Con ciò, lungi dal volere sollevare dubbî intorno a quanto su questo speciale punto sostengono gli osservatori testè ricordati, intendo anzi rimettermi in tutto alle loro osservazioni.

Però questa dichiarazione non mi dispensa dal farne un'altra in senso restrittivo, che giudico necessaria soprattutto per ciò che; mentre all'asserto surricordato «*che i corpicciuoli ameboidi non pigmentati sono le forme più comuni e diagnosticamente più importanti*» si vuole attribuire il valore di una legge generale, io devo invece ritenere che chi s'accingesse a far ricerche tenendo per criterio direttivo quell'asserto, andrebbe incontro a disappunti e ad erronee conclusioni.

Infatti, se si considera, che, pur avendo studiato parecchie centinaia di casi e fatto osservazioni non in una sola, ma in diverse zone malariche d'Italia (Lombardia, Piemonte, Toscana, Sardegna), non soltanto il reperto rappresentato dalle forme ameboidi endoglobulari non pigmentate, non mi si è presentato come il più comune e più caratteristico, ma come il meno frequente, e di più sempre associato a forme pigmentate, e che invece, nelle intermittenti più o meno regolari ho trovato sempre le forme percorrenti più o meno regolarmente il ciclo evolutivo che ho con insistenza descritto, se considero tutto questo, dico, non si può a meno di ritenere che quell'asserto possa avere valore di legge soltanto sotto certe condizioni di località, per talune forme di infezione, che non sono le più diffuse, e, forse, per certi periodi dell'infezione.

Ad esempio, devo ritenere che quel carattere debba precisamente verificarsi per le infezioni malariche di Roma e, forse, in altre zone ove la malaria domina con eguale carattere di intensità; e più particolarmente per le febbri subcontinue e subentranti che appunto dominano in Roma (2).

(1) Faccio qui astrazione delle forme a regolare ciclo evolutivo della terzana e quartana, le quali, nelle prime ore del loro sviluppo si presentano senza pigmento.

(2) Su questo punto, cioè che in Roma prevalgano le febbri intermittenti malariche esclusivamente legate alla presenza di forme endoglobulari non pigmentate, debbo

Mentre con ciò intendo richiamare l'attenzione sulle differenze nel modo di manifestarsi dell'infezione legate alle diverse località, rilevo come questa stessa condizione verosimilmente includa altre cause di differenza; quelle cioè del carattere più o meno grave, più o meno acuto, più o meno complesso dell'infezione.

Si deve infine tenere in considerazione anche la diversa proporzione con cui, nei diversi luoghi, si presentano i casi di infezione iniziale (febbri malariche primitive) e quelli, nei quali l'infezione ha, in certo modo, subito un adattamento all'organismo, od una attenuazione.

Che nel reperto caratteristico dell'infezione malarica esistano differenze legate alle diverse località, appare manifesto anche dal confronto delle osservazioni mie con quelle fatte dal LAVERAN in Algeria.

Infatti, mentre negli ammalati studiati a Costantina la presenza di semilune sole od associate ad altre forme, dall'osservatore ora nominato venne verificata nella proporzione di oltre il 79 per 100 (73 volte in 92 esami) (1), nei casi studiati da me, invece, tale reperto ha figurato nella tenue proporzione del 7 od 8 per 100.

Tenendo conto di tutto questo, credo si possano facilmente spiegare le differenze fra certi risultati miei, prevalentemente ottenuti in località ove la malaria è relativamente mite, e dove in prevalenza ricorrono le forme classiche, sotto cui può presentarsi l'infezione malarica (diversi tipi di febbri intermittenti propriamente dette), e dove

qui aggiungere che secondo le recentissime osservazioni di CANALIS fatte a Roma, questo dato di MARCHIAFAVA e CELLI non sarebbe esatto, avendo CANALIS verificato, in accordo colle mie osservazioni che, anche in Roma, insieme colle forme senza pigmento si trovano sempre forme pigmentate.

(1) La seguente tabella, che rappresenta il riassunto di 92 esami del sangue, indica più precisamente la frequenza relativa delle diverse combinazioni dei corpi n. 1, 2, 3 che vennero da LAVERAN descritti quali rappresentanti dell'infezione malarica:

I corpi n. 1 (semilune) vennero riscontrati *soli*	8 volte
» » 2 (flagellati) » » »	4 »
» » 3 (corpi pigmentati sferici sprovvisti di flagelli)	15 »
I corpi n. 1 e n. 2 vennero riscontrati *insieme*	21 »
» » 1 e » 3 » » »	8 »
» » 2 e » 3 » » »	10 »
» » 1, n. 2 e n. 3 » »	26 »
TOTALE . . .	92 volte

A. LAVERAN, « Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre » (con due tavole litografiche). Paris, Baillière et fils, 1881.

la stessa maggior regolarità meglio si presta alla verifica delle leggi fondamentali, ed i risultati di MARCHIAFAVA e CELLI ottenuti in località ove, più gravi essendo i focolai infettivi, più facilmente si presentano le forme acute e primitive e i casi complessi, quindi meno adatti alla determinazione delle leggi fondamentali riguardanti le febbri intermittenti propriamente dette, sebbene per avventura più adatti per far conoscere il modo di manifestarsi dell'infezione nei casi primitivi e nelle forme, altrove rare, di subcontinue, subentranti ed anche di perniciose.

DIMOSTRAZIONE FOTOGRAFICA

DELLO

SVILUPPO DEI PARASSITI DELLA MALARIA

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

(Prima serie: Febbre quartana)

DIMOSTRAZIONE FOTOGRAFICA
DELLO SVILUPPO DEI PARASSITI DELLA MALARIA [1]

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

(PRIMA SERIE: FEBBRE QUARTANA)

Intendo limitarmi alla semplice esposizione di una serie di fotogrammi relativi allo sviluppo dei parassiti malarici.

Parvemi non inutile fare tale dimostrazione alla nostra Società prima di tutto perchè essa riguarda argomenti sui quali ho ripetutamente parlato davanti a voi e in secondo luogo perchè credo che, anche rispetto allo stato attuale della controversia sul modo di presentarsi del miasma malarico, l'aggiunta di questa nuova forma di dimostrazione, sia, se non indispensabile, certamente molto utile.

Che lo stato attuale della controversia, e particolarmente i fatti da me esposti, richiedano ancora almeno rispetto ad una parte dei patologi ulteriori argomenti di prova, è evidente per chi ha seguito il movimento scientifico di questi ultimi tempi. Infatti, sono troppo note le obiezioni mosse da diversi scienziati sulla realtà dei fatti da me descritti: perfino lo stesso LAVERAN – lo scopritore delle forme sulle quali tanto si discute, all'opera del quale dobbiamo un così grande progresso delle nostre conoscenze sulla malaria – ha sollevato dei dubbi sulla rigorosa esattezza delle mie descrizioni, ed ha giudicato le mie figure un *po' artificiali.*

È evidente che per dissipare questi dubbî il miglior mezzo sarebbe quello della dimostrazione dei preparati, eseguiti a fresco e con quella continuazione e successione che è richiesta per riconoscere la legge di sviluppo del parassita in questione.

In proposito mi permetto di osservare che se dal punto di vista assoluto questo metodo di dimostrazione è senza alcun dubbio il migliore, per contrario, se teniamo conto delle grandi difficoltà che si presentano nell'esecuzione pratica di tale dimostrazione, dobbiamo dire che la prova risultante dalle riproduzioni fotografiche ha un valore uguale se non superiore.

Infatti per ciò che riguarda la dimostrazione con preparati, anche se gli osservatori si succedono immediatamente è straordinariamente difficile che si abbiano condizioni di osservazioni perfettamente identiche: piccoli movimenti di vite micrometrica, diverse condizioni d'accomodazioni individuali, piccole variazioni di luce, ecc. bastano perchè le impressioni riescano un po' diverse. Dico questo senza tener

(1) *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia.* Seduta 8 febbraio 1890.

conto della diversa abitudine all'osservazione microscopica in generale, e all'esame in particolare di un determinato oggetto. Se poi le osservazioni di controllo sono fatte da diversi individui non contemporaneamente, allora ben più grandi ancora possono essere le cause che, modificando le impressioni, influiscono sui giudizi. Allora alle circostanze già accennate si aggiungono quelle legate alla differenza degli strumenti, soprattutto degli obbiettivi, differenza di illuminazione (differenti aperture del diaframma), più o meno buona conservazione dei preparati, diverso metodo d'esecuzione dei medesimi; in condizioni tali non è a meravigliarsi che si abbiano divergenze spesso fondamentali, così nella verifica come nell'interpretazione. Quanto ai disegni, coi quali di solito cerchiamo di aiutare le nostre dimostrazioni, essi ancora più facilmente dànno campo ad obbiezioni.

In verità, per quanto sieno eseguiti con scrupolo, i disegni non possono essere una riproduzione perfettamente conforme alla natura; di più essi in realtà non escludono mai la parte soggettiva dell'osservatore.

Certo, troppo di frequente i disegni esprimono, non già il modo di presentarsi del preparato, ma l'interpretazione dell'autore.

In tutto ciò anzi noi dobbiamo ravvisare un ostacolo al progresso degli studi scientifici. Ora è fuori di dubbio che la fotografia, rimediando almeno in parte agli accennati incovenienti, può essere apportatrice di accordo fra gli osservatori; e destinata, come disse KOCK, ad essere un intermediario, che stabilisce la buona armonia fra i cultori degli studi microscopici. Infatti, allorchè noi siamo riusciti a far sentire l'impressione di un'immagine microscopica ad una lastra chimicamente sensibilizzata rispetto alla luce, a fissare quell'immagine mediante gli opportuni reattivi e a riprodurla coi metodi della tecnica fotografica; è evidente che noi allora saremo in possesso di un mezzo, che, col presentare un'immagine complessiva, rilevabile di colpo anche dai profani, non influenzata dall'interpretazione dell'autore, costituisce una prova di valore assoluto, e fornisce ad altri studiosi il mezzo di controllare l'esattezza della descrizione.

Venendo ora alla presentazione dei miei fotogrammi, tengo certo che, sebbene essi non corrispondano ancora alla perfezione, che si potrebbe desiderare, giacchè presentano ancora dei difetti legati alla difficoltà grandissima della riproduzione fotografica di oggetti delicatissimi, ed anche alla non ancora perfetta conoscenza di tutte le finezze della tecnica fotografica, tuttavia varranno a dimostrare l'assoluta esattezza delle mie figure; io credo anzi che talune mie fotografie rivelino una finezza ed una regolarità ancora più grandi di quelle rappresentate dai disegni corredanti i miei lavori.

DIMOSTRAZIONE FOTOGRAFICA

DELLO

SVILUPPO DEI PARASSITI MALARICI

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

(SECONDA SERIE: FEBBRE TERZANA)

Diagnosi differenziale
fra i parassiti malarici della terzana e quelli della quartana

DIMOSTRAZIONE FOTOGRAFICA
DELLO SVILUPPO DEI PARASSITI MALARICI (1)

DEL

Prof. CAMILLO GOLGI

(SECONDA SERIE: FEBBRE TERZANA)

Diagnosi differenziale fra i parassiti malarici della terzana e quelli della quartana

Uno dei fatti sul quale io per la prima volta ho richiamato l'attenzione dei patologi e dei naturalisti, sul quale anzi ho maggiormente insistito, è quello che ai diversi tipi di febbre intermittente corrispondono specie o varietà diverse di parassiti malarici. Questa legge come è noto io l'ho rilevata primitivamente rispetto ai due tipi più comuni di febbre intermittente: la terzana e la quartana, s'intende colle loro combinazioni. Più tardi ho potuto estendere detta legge ad altre forme cliniche di febbri malariche irregolari a lunghi intervalli, ecc. le quali vennero da me messe in rapporto collo sviluppo delle semilune; notando in pari tempo come le quotidiane e ricorrenti debbano riferirsi in parte a quest'ultima categoria, in parte a combinazioni di terzane e di quartane.

Quella prima mia distinzione tra parassiti malarici della terzana e della quartana fu uno dei punti delle mie osservazioni che vennero maggiormente contestati. Lo stesso LAVERAN, come in altra nota ho rilevato, non soltanto si è dimostrato restio ad ammettere la legge da me formulata, dichiarando che le note differenziali da me rilevate parevano a lui un po' artificiali, ma anzi in una recente pubblicazione nega recisamente la possibile distinzione da me sostenuta. Perfino il GRASSI, che ultimamente si è accinto a distinguere tra i parassiti malarici generi e specie, in una nota recente riuniva ancora insieme i parassiti della terzana e quelli della quartana, sulle cui differenze io avevo già tanto insistito.

Non parrà quindi superfluo che, come ho fatto per quanto riguarda i parassiti della quartana, io abbia tentato di documentare colla riproduzione fotografica un fatto che evidentemente ha un'importanza grandissima non soltanto dal lato clinico, ma anche dal lato della biologia generale.

Debbo qui solo deplorare che la mia dimostrazione non riesca così completa come io avrei desiderato: il difetto dell'attuale dimostrazione riguarda specialmente le ultime fasi dello sviluppo del pa-

(1) *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia*. Seduta 17 luglio 1890.

rassita, e più particolarmente le forme di segmentazione, che come più volte ho ripetuto costituiscono una fra le principali note differenziali.

Questa deficienza dipende essenzialmente dalla scarsità dei casi che quest'anno si sono presentati all'ospedale di Pavia, per modo che mi mancò l'opportunità di poter fissare tutte le forme di segmentazione che altre volte ho descritto e figurato.

Ad ogni modo credo di poter affermare che gli attuali fotogrammi presentano una fisonomia così tipica e fanno vedere caratteri differenziali così spiccati, che non lasciano dubbî sulla differenza esistente tra i parassiti della terzana e quelli della quartana, e forniscono la prova definitiva dell'esattezza dei miei asserti su questo punto così contestato. E qui mi si permetta di ricordare come nelle mie pubblicazioni io abbia insistentemente rilevato l'esistenza di due categorie di caratteri differenziali tra parassiti della terzana e quelli della quartana, cioè caratteri biologici e caratteri morfologici.

Caratteri biologici. — *a*) differenze di tempo nel quale si compie il ciclo evolutivo, (sviluppo in due giorni nella terzana, in tre nella quartana) *b*) differenze nel carattere dei movimenti ameboidi (di gran lunga più vivaci nella terzana) *c*) differenza nel modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo ospitante (azione decolorante più energica e più rapida nella terzana) *d*) diversa fisonomia d'insieme che assumono i globuli attaccati dal parassita nei due tipi di febbre intermittente (tendenza al raggrinzarsi nella quartana, tendenza all'espandersi nella terzana).

Naturalmente questi caratteri essenzialmente escono dalla serie dei fatti che si possono riprodurre colla fotografia, però se noi diamo uno sguardo comparativo alle due serie di fotogrammi della terzana e della quartana, si può rilevare qualche nota che richiama gli accennati caratteri differenziali. Per esempio riguardo alla vivacità del movimento ameboide, la quale fa sì che i globuli attaccati dal parassita terzanario appaiano come attraversati da una serie di sottili cordoncini protoplasmatici pigmentiferi, i fotogrammi n. 3-4 dànno un immagine che richiama le miei figure 3-4-A colle quali ho cercato appunto di riprodurre il fatto accennato. Evidentissime poi sono le differenze che si riferiscono al più rapido scoloramento ed alla tendenza al rigonfiarsi che presentano i globuli invasi dal parassita terzanario. Tutta la prima serie di fotogrammi dal 1 al 15 dimostra questa particolarità, infatti si può rilevare che fin dalle prime fasi dello sviluppo del parassita, i globuli attaccati presentano una tinta spiccatamente diversa rispetto ai globuli sani circostanti, il che fa riscontro con quanto si osserva invece nei fotogrammi della quartana, nei quali si scorge

che anche nelle forme rappresentanti le fasi di sviluppo endo-globulare molto inoltrato, il residuo di sostanza globulare presenta una tinta che corrisponde a quella dei vicini globuli. Ancora più spiccata è notata la differenza inerente alla tendenza al rigonfiarsi e alla diversa fisonomia d'insieme che presentano i globuli attaccati dal parassita della terzana: tenendo conto di questo solo fatto, anche indipendentemente dalla forma parassitaria inclusa, si potrebbero a colpo d'occhio distinguere quali sieno i globuli attaccati dal parassita, e fare la diagnosi differenziale tra febbre terzana e febbre quartana.

Richiamo particolarmente l'attenzione sui fotogrammi riferentesi a punti di preparati nei quali mentre tutti i globuli sani appariscono raggrinzati, unici i globuli invasi dal parassita si presentano spesso a contorni netti e quasi direbbesi di diametro maggiore del normale.

Caratteri morfologici. — Ho creduto di dover considerare come caratteri morfologici i seguenti:

a) Una *differenza nei contorni* e nell'aspetto del parassita endoglobulare. Dissi che nella terzana il protoplasma del parassita ha un aspetto molto più tenue e delicato di quello dei parassiti della quartana, differenza più spiccata nella prima fase di sviluppo delle due varietà o specie parassitarie. Questa differenza apparisce abbastanza sulle fotografie, sebbene trattisi di particolarità che la fotografia difficilmente può fissare. Naturalmente per rilevare queste delicate differenze è d'uopo aver davanti le due serie di fotogrammi.

b) *Differenze relative al pigmento.* Questa differenza può alquanto più facilmente essere rilevata che non la precedente; mentre nella quartana il pigmento ha carattere di granuli più o meno irregolari, certo fini, ma non di estrema finezza, nella terzana invece spiccato è il carattere bacillare del pigmento. Si comprende come questo carattere possa essere riprodotto solo eccezionalmente e cioè quando i bastoncini pigmentali si trovino in posizione opportuna (trasversale) e perfettamente a fuoco. Ciò nondimeno alcuni fotogrammi riproducono anche questa particolarità con sufficiente evidenza.

c) *Differenze nel modo col quale si svolge il processo di segmentazione.* Io ho già dimostrato che, mentre nella quartana il processo di segmentazione si svolge di regola in modo uniforme e secondo un tipo che solo raramente presenta eccezioni, nella terzana invece la segmentazione si effettua con diverse modalità (regolari forme a fior di girosale, accumoli da 18 a 30 e più corpicciuoli, ecc.). Ma, come ho già notato, su questo punto pel numero esiguo di casi che ho potuto studiare quest'anno, ed anche perchè questi non si sono prestati

ad una prolungata osservazione, la prova fotografica è riuscita difettosa. Tuttavia i due ultimi fotogrammi dimostrano bene quella forma di segmentazione che io ho chiamata totale, nella quale ha luogo la formazione di un grosso accumulo di corpicciuoli, a differenza di quanto avviene nella quartana, nella quale dalla segmentazione risultano di regola tutt'al più 6-12-14 corpicciuoli. Nel caso a cui si riferisce il fotogramma ho verificato alcune forme di segmentazione con un nunumero veramente eccezionale di corpicciuoli.

Non mi sembra superfluo notare una particolarità la quale più ancora che dalla diretta osservazione microscopica, mi venne dimostrata dai fotogrammi, vale a dire la grande facilità colla quale nel periodo avanzato di sviluppo del parassita terzanario, allorchè tutta la sostanza globulare è distrutta, il parassita medesimo allo stadio di massa protoplasmatica con pigmento sparso esce dall'involucro costituito dal residuo globulare. Questa particolarità è fatta palese specialmente nei fotogrammi nei quali, accanto alla massa protoplasmatica pigmentata rappresentante il parassita, si scorge un tenue velamento spesso di apparenza finamente reticolata, da considerarsi appunto come l'avanzo del globulo rosso distrutto dal parassita. A questi fotogrammi fa dimostrativo riscontro un altro fotogramma nel quale il parassita presenta un evidente alone reticolato che rappresenta in posto tutto ciò che avanza del globulo. Parmi che in questo dettaglio si possa ravvisare altra delle note differenziali tra parassiti della terzana e quelli della quartana, tanto più che in questi ultimi non mi accadde mai fino ad ora di riscontrare un fatto consimile.

IL CLORIDRATO DI FENOCOLLA
NELLE FEBBRI INTERMITTENTI MALARICHE

PER IL

Prof. CAMILLO GOLGI

RENDICONTO DELLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI PAVIA

Seduta del 28 maggio 1892

IL CLORIDRATO DI FENOCOLLA NELLE FEBBRI INTERMITTENTI MALARICHE

PER IL

Prof. CAMILLO GOLGI

RENDICONTO DELLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI PAVIA

Seduta del 28 maggio 1892

Il Prof. GOLGI, si dichiara impegnato a dar conto, almeno in modo riassuntivo, dei risultati ottenuti dal cloridrato di fenocolla nelle febbri malariche, per soddisfare la preghiera a lui fatta, in forma privata e pubblica, dal collega ed amico Prof. ALBERTONI, dell'Università di Bologna. Questi, anzi, gli mandò, per tali esperienze, una certa quantità di farmaco, colla preghiera di volerne studiare l'azione sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili.

È con rigoroso scrupolo di scienziato che il Prof. ALBERTONI, mentre ha stimato conveniente si cimentasse l'azione di questo nuovo farmaco, di riconosciuta utilità in altre malattie febbrili, anche contro l'infezione malarica, ad onta di taluni risultati favorevoli già a lui comunicati, non ha creduto di poterlo proporre ai pratici, prima di circondare tale proposta di tutte quelle guarentigie, che dallo stato attuale delle conoscenze sull'infezione malarica sono rese possibili. E giustamente il Prof. ALBERTONI, nella nota da lui pubblicata nella *Riforma Medica* (1) osservava come i troppo frequenti insuccessi, che tengono dietro agli entusiasmi esagerati, coi quali sono accolte le continue proposte di nuovi farmaci, abbiano ingenerato, su questo argomento, un dannoso scetticismo, che distoglie dall'indagine accurata e diligente, impedendo utili scoperte. Il Prof. GOLGI fa eco a queste dichiarazioni del Collega, augurando che le osservazioni di controllo rispetto ai nuovi farmaci sieno sempre condotte col rigore scientifico, che in questo studio ha voluto mettere il Prof. ALBERTONI.

Il Prof. GOLGI ha il dispiacere di dover dichiarare che i risultati da lui ottenuti non corrispondono alla speranza, che nel cloridrato di fenocolla siasi trovato un succedaneo alla chinina. I suoi risultati in una serie di casi, nei quali la diagnosi di infezione malarica era stata fatta non col solo criterio clinico del modo di succedersi degli accessi, ma colle accurate e metodiche osservazioni del sangue furono affatto negativi.

(1) Prof. PIETRO ALBERTONI. *La fenocolla nelle febbri malariche.* Riforma Medica, n. 3, 1892.

Sette sono stati fino ad ora i casi nei quali fu, qui in Pavia, esperimentata l'azione della fenocolla: 3 appartenenti alla Clinica Propedeutica del Prof. SILVA; 4 al comparto, che il Prof. GOLGI dirige nel Civico Ospedale. Di tutti però il Prof. GOLGI ha seguìto il decorso sia clinico sia ematologico. Sei casi furono di quartana, uno di terzana. Nei primi 3 casi la somministrazione del farmaco fu fatta scrupolosamente, colle norme suggerite dal Prof. ALBERTONI; cioè lo si prescriveva alla dose di un grammo, che era somministrato 4-5 ore prima dell'accesso: in 2 o 3 casi il cloridrato di fenocolla fu somministrato nella dose di ½ grammo ogni ora per 6 ore a cominciare da quattro ore prima dell'accesso. Ciò nell'intento di soffocare (data un'azione antipiretica del farmaco) possibilmente l'accesso, col mantenere continuamente l'ammalato sotto l'azione del rimedio. In altro caso fu somministrato, per sei giorni di seguito, alla dose di un grammo per giorno.

Per evitare inutili ripetizioni, il Prof. GOLGI dà conto un po'dettagliato solo di 4 casi, che considera come tipici.

Riguardo al n. 1 (quartana), spettante alla clinica del Prof. SILVA, presenta le curve termiche, dalle quali a colpo d'occhio risulta che, essendo stato dato il rimedio dopo 3 successivi accessi, nei quali la temperatura era salita a 41° C., nei tre giorni dei tre successivi accessi l'azione del farmaco, somministrato nella dose di 1 gr. colle norme suddette, si manifestò con una diminuzione dell'intensità dell'accesso, verificandosi temperature di 39°,3; 39°,6; 39°,8; rileva però che, in corrispondenza del giorno in cui sarebbe caduto il 1° accesso, lasciato l'ammalato senza rimedio, la temperatura salì di nuovo a 40°,8. Dopo una sola dose di chinino, successivamente data, gli accessi furono soppressi e la febbre non è più ricomparsa.

Quanto al caso n. 2 (pure di quartana), spettante al comparto diretto dal Prof. GOLGI, l'A. si limita a far osservare che l'azione del farmaco, somministrato colla modalità suaccennata e collo speciale intento di soffocare possibilmente l'accesso, che osservazioni del sangue avevano dimostrato in preparazione, fu veramente rilevante nel senso dell'antipiresi. Infatti, sotto l'influenza dei primi 3 gr., la temperatura non superò i 38°.7, mentre nell'accesso precedente aveva quasi toccato i 41°. Nella seconda somministrazione, il massimo della temperatura, sotto l'influenza di altri 3 gr. di farmaco, fu di 37°.8: in pari tempo fa rilevare sulla curva presentata come nei due giorni, nei quali doveva accadere l'accesso successivo ai due quasi soppressi pel farmaco dato, si ebbero ancora accessi con temperatura di 40° e 39°.8. Un solo gr. di chinina dato di poi ha bastato per estinguere l'infezione.

Il caso n. 3 riguarda una terzana doppia e trattasi di certa Carolina Lussani, d'anni 46, degente nel comparto diretto dal Prof. GOLGI. Prima di procedere alla somministrazione del cloridrato di fenocolla, si assistette al succedersi di una serie di accessi, i quali andarono gradatamente accentuandosi fino ad aversi, in ciascuno di essi, rispettivamente a 41°.3-41°.4. A questo punto, il giorno 12 giugno, si fece la prima somministrazione di cloridrato di fenocolla, alla dose di gr. 3, eseguita in modo che l'ammalata ne prendesse gr. 0.50 ogni ora, cominciando tre ore prima dell'accesso. Il risultato ottenuto fu che l'accesso in corso s'attenuò non di molto; ma nei giorni successivi gli accessi non solo si sono rinnovati, ma si ebbe un graduale accentuarsi dei medesimi. Anzi l'uno degli accessi, che prima non raggiungeva i 38°.8-39°, s'accentuò fino a raggiungere anch'esso una temperatura di 41°. Si credette a questo punto conveniente affine di attenuare, non estinguere, per scopo di studio, l'infezione, di ricorrere all'iniezione di piccole dosi di chinina (10 cgr. di cloridrato di chinina per due giorni di seguito). L'effetto fu superiore alle previsioni, tanto che gli accessi tacquero per alcuni giorni di seguito, sebbene l'infezione non fosse completamente estinta. Ricomparvero però ancora progressivamente riaccentuandosi: dopo una serie di questi, si ritentò l'uso della fenocolla, che fu data, per tre giorni di seguito, alla dose di 1 grammo per giorno. È dovere notare che dopo la 3ª dose l'accesso fu assai lieve e che nei giorni successivi gli accessi furono pure tenui. L'esame del sangue in tutta questa serie di giorni fece corrispondentemente rilevare che l'infezione non era estinta, essendosi in ogni osservazione verificata la presenza nel sangue di alcuni rappresentanti del parassita della terzana. In condizioni siffatte l'ammalata si trova tutt'ora. L'attenuazione dell'infezione, legata alla ripresa della fenocolla, è da attribuirsi all'azione del rimedio somministrato per tre giorni di seguito ? Vista l'inutilità delle precedenti maggiori dosi del farmaco l'A. è inclinato a ritenere si tratti piuttosto di quelle oscillazioni, che sono così frequenti nel decorso delle febbri malariche: non si crede però autorizzato a pronunciarsi in modo definitivo e si rimette ad ulteriori osservazioni. Però il dubbio che questo speciale decorso non sia da riferirsi alla somministrazione del rimedio, fatta per tre giorni di seguito, risulta non fondato anche da altro caso, il quarto fra quelli dei quali il Prof. GOLGI dà conto un po' dettagliato. In questo si somministrò il rimedio per sei giorni di seguito nella dose quotidiana di un grammo diviso in due, venendo la seconda dose fatta ingerire nelle ultime ore precedenti l'accesso: mentre l'esame del sangue dimostrò che il parassita continuava regolarmente il suo sviluppo fino alla fase di sporulazione, gli accessi non apparvero mini-

mamente influenzati. Trattasi di certa Maria Cerri, affetta da quartana semplice, con reperto parassitario caratteristico, nella quale, prima della somministrazione del rimedio si constatò la comparsa di due successivi accessi. Dopo il secondo accesso cominciò la somministrazione del cloridrato di fenocolla (1 gr. al giorno in 2 cartine): le ultime dosi furono rispettivamente somministrate: 3 ore, 1 ora prima dell'accesso. Malgrado ciò, l'accesso, di cui s'era verificata, coll'esame del sangue, la preparazione e l'imminenza, non può dirsi sia stato nemmeno attenuato, perchè mentre il precedente accesso aveva raggiunto una temperatura di 40°.5, questo raggiunse i 40°.7.

Da queste osservazioni il Prof. GOLGI crede debbansi trarre le conclusioni seguenti:

1°) Il cloridrato di fenocolla, nei casi di febbre malarica, diagnosticata col controllo del reperto parassitario, si è dimostrato inefficace. Trovandosi l'ammalato sotto l'influenza del rimedio, anche in dosi molto rilevanti, il parassita malarico ha continuato il regolare suo sviluppo, attraversando le sue fasi endoglobulari ed arrivando, nel giusto periodo, alla fase di maturazione, compiendo successivamente la sporulazione, alla quale sempre corrispose l'elevarsi della temperatura, caratterizzante l'accesso.

2°) Se negativa è stata l'azione antiparassitaria del rimedio, viceversa in modo abbastanza rilevante il cloridrato di fenocolla ha spiegata azione antipiretica, senza però mai riuscire a sopprimere completamente l'accesso: qualche volta anzi l'accesso non parve influenzato o lo fu in modo insignificante. Di più, per ottenere l'azione antipiretica nella misura dimostrata dai casi sovraesposti, è stato necessario elevare la dose del cloridrato di fenocolla al triplo di quella che si potrebbe, in certo qual modo, considerare come *dose normale*.

Il Prof. GOLGI ricorda quindi i risultati, precedentemente comunicati alla Società, sull'*azione della chinina nell'infezione malarica* e sembra a lui non senza qualche importanza il rilevare che, mentre la chinina, anche in dose molto rilevante, somministrata in periodo di tempo nel quale i parassiti sono in certo modo difesi dalla sua azione (prime fasi dello sviluppo endoglobulare) in quanto non impedisce la sporulazione dei parassiti stessi, non vale ad arrestare l'accesso febbrile, il cloridrato di fenocolla invece, il quale non spiega un'azione antiparassitaria, può bensì, per una certa quale sua azione antipiretica, attenuare direttamente l'accesso in via di sviluppo ma non influisce sugli accessi successivi. Ciò dimostra come la chinina non agisca come antipiretico diretto, nè per speciale sua azione sul sistema nervoso, ma come antiparassitario, mentre l'azione del cloridrato di fenocolla è semplicemente antipiretica.

Il Prof. GOLGI sente di dover ringraziare il Collega SILVA, il quale, mettendo a sua disposizione i casi di malaria raccolti nella sua Clinica, gli ha data la possibilità di provare su più larga scala il nuovo rimedio e di soddisfare così al desiderio del Prof. ALBERTONI.

SORMANI. — Chiede al Prof. GOLGI in qual modo può essere accaduto che al Prof. ALBERTONI siano stati comunicati tanti casi positivi, mentre egli non ne ebbe nessuno.

GOLGI. — L'interrogazione del Collega SORMANI riguarda una questione tanto importante quanto difficile a risolversi. Egli vorrebbe fornire una spiegazione, ma si trova nell'impossibilità di trovarne una, che possa dirsi completamente soddisfacente. Egli non esita di affermare che molti casi, che si descrivono come malarici, non sono assolutamente tali. Gli pare che con troppa facilità alcuni accessi febbrili, eventualmente succedentisi con più o meno spiccata intermittenza, vengano riferiti ad infezione malarica. Non esclude che molti casi sieno di vera malaria, ma si sa che, trattandosi di infezione lieve, le guarigioni spontanee sono frequentissime.

La guarigione, verificatasi dopo questo o quel farmaco, compreso il cloridrato di fenocolla, è quindi a ritenersi come coincidenza non come effetto. Gli pare inoltre che talune forme lievi di varia natura, e particolarmente taluni casi di *angina*, non di rado sieno accompagnati da febbri ad accessi, che fanno credere all'infezione malarica, la quale è esclusa dall'esame del sangue. È forse da tenersi conto di altri casi: ricorda come i Soci SILVA e CANTÙ abbiano, davanti a questa stessa Società, illustrato interessanti casi, nei quali il diagramma della temperatura aveva fatto pensare ad accessi malarici; ma che viceversa risultarono di tutt'altra natura. Certo l'argomento merita l'ulteriore attenzione dei clinici e il relatore prega il Collega SILVA a volere esporre sull'argomento le sue impressioni.

SILVA. — Conferma pienamente le osservazioni del Prof. GOLGI e cita un caso di *criptopiosetticemia* ed un altro di *endocardite*, i quali presentarono il quadro, il primo di una terzana e il secondo di una febbre ricorrente. L'esame del sangue era però negativo. Opina che probabilmente molti dei malati dei quali è parola nella comunicazione del Prof. ALBERTONI sono guariti spontaneamente, non per virtù del rimedio, ed a creder ciò è indotto dal tempo in cui presumibilmente l'infezione malarica fu da essi contratta, che la caratterizzerebbe per *mite*, mentre i malati del Prof. GOLGI erano colpiti da *forma grave*. Insiste sulla assoluta necessità dell'esame del sangue e consente infine che il cloridrato di fenocolla possa avere azione antipiretica.

AZIONE
DELLA CHININA SUI PARASSITI MALARICI E SUI CORRISPONDENTI ACCESSI FEBBRILI

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

AZIONE DELLA CHININA SUI PARASSITI MALARICI E SUI CORRISPONDENTI ACCESSI FEBBRILI (1)

OSSERVAZIONI

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA

Le ricerche che in questi due ultimi lustri andarono svolgendosi intorno all'infezione malarica e le scoperte di cui, su questo campo, a quest'ora si sono arricchite la patologia e la clinica, hanno in certo modo ridata attualità alle discussioni concernenti così la patogenesi del processo febbrile da malaria, come il modo col quale la chinina spiega la specifica sua azione sulle diverse forme di febbre malarica.

Mentre, riguardo al primo punto, io avevo la fortuna di scoprire il rapporto fra il ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed il periodico succedersi degli accessi, e di verificare, in pari tempo, come ai diversi tipi di febbre corrispondano specie o varietà diverse di parassiti malarici, quasi contemporaneamente io dirigevo la mia attenzione anche sul secondo punto, più direttamente interessante la clinica, quello del modo di agire della chinina sui detti parassiti.

Le osservazioni su questo indirizzo da me raccolte, già costituirono il tema di una comunicazione che ebbi l'onore di fare alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, nella sua adunanza del 17 marzo 1888 (2).

Mi trovo ora nella necessità di constatare che quelle mie osservazioni cliniche sono rimaste sino ad oggi isolate. Infatti nessun altro osservatore ha fino ad ora rivolto la sua attenzione sullo stesso argomento, sia per controllare le osservazioni mie, pubblicate in modo molto riassuntivo, sia per ampliarle con altro materiale di studio, od eventualmente per correggerle. Solo il BINZ, al quale è certo sfuggita quella mia pubblicazione, in un recentissimo suo lavoro (3) ha cre-

(1) *Gazzetta Medica di Pavia.* Anno I, nn. 1, 2, 4 e 5.

(2) C. GOLGI. A qual punto del ciclo evolutivo dei parassiti malarici la somministrazione della chinina, arrestandone lo sviluppo, valga ad impedire il più vicino accesso febbrile. *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia*, n. 1, Anno 1888. pag. 39, *Gazzetta degli Ospedali*, 1888.

(3) Prof. C. BINZ. Ueber Chinin und die Malariaamöbe. Eine Erwiderung an Herrn Prof. A. LAVERAN in Paris. *Berliner Klinische Wochenschrift*, n. 43, ottobre 1891.

duto di dover lamentare che, dopo il consolidamento delle conoscenze sulla natura parassitaria dell'infezione malarica, non siasi studiato, con dirette osservazioni sul sangue malarico, il modo di agire della chinina, deplorando di non potere per suo conto, causa la mancanza di materiale, intraprendere siffatti studi.

Non soltanto da questa osservazione di BINZ, ma anche da altri dati, risultando la prova che gli studi sul modo di agire della chinina sui parassiti malarici, da me comunicati alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, sono rimasti quasi sconosciuti, mi si presenta tuttora l'opportunità di ritornare sull'argomento. Il che mi pare opportuno anche nell'intendimento di dare all'argomento medesimo uno svolgimento alquanto più largo e di meglio precisare taluni fatti speciali.

Nè credo che questo mio apprezzamento debba essere modificato della nota incidentale contenuta in un recente libro di LAVERAN (1), nota che voglio testualmente riprodurre: « Si può direttamente studiare l'azione della chinina sugli ematozoari, mescolando una goccia di soluzione di solfato o cloridrato di chinina con una goccia di sangue palustre: in queste condizioni si constata che i movimenti dei flagelli non si osservano più e che gli ematozoari prendono la loro forma cadaverica. La scomparsa dei parassiti nel sangue dei malati sottoposti alla medicazione chinina mostra d'altronde che la chinina distrugge gli ematozoari ».

Se si considera che le forme flagellate malariche non entrano nel ciclo delle più comuni febbri malariche, e che, nei casi nei quali esse compariscono non rappresentano che una fase finale dello sviluppo dei parasiti in discorso, non si comprende quale possa essere il valore della citata osservazione di LAVERAN. D'altronde è facile constatare che anche reattivi assai più innocenti, che non sieno le soluzioni di solfato e cloridrato di chinina, nel sangue malarico, come nel non malarico, provocano alterazioni ben più gravi di quelle che trovansi accennate nel semplicissimo esperimento di LAVERAN.

Di carattere addirittura suggestivo sono le osservazioni di DOK, il quale scrive che « sotto l'influenza della chinina veggonsi i plasmodi diventare immobili e non inviare più alcun flagello » (?).

Quando si consideri che il parassita malarico nello stadio in cui, invero impropriamente, lo si volle designare col nome di plasmodio non emette mai flagelli, codesta osservazione di DOK deve riuscire incomprensibile.

(1) A. LAVERAN. Du paludisme et de son hématozoaire. Paris, 1891, pag. 185.

Meritano invece posto distinto, anche senza tener conto della speciale loro importanza clinica, gli studi di BACCELLI (1), il quale, affrontando direttamente la questione parassitaria, proponevasi la soluzione del seguente problema: « Se fosse stato possibile, mettendo « in contatto diretto il rimedio specifico coi globuli ematici, ottenere « la distruzione del parassita in modo più pronto e duratura di quello « che si otteneva con le ordinarie vie di somministrazione, compresa « l'ipodermica; specialmente quando queste vie venivano a mancare « e ad essere insufficienti, o tardive, come, per esempio, nelle perni« ciose ». Alla soluzione di problema siffatto BACCELLI dedicava, oltre l'osservazione clinica, anche le ricerche più minute, « osservando il sangue di mezz'ora in mezz'ora, dopo la somministrazione di un grammo di chinina *per le vene* ».

Riproduco testualmente le conclusioni a cui l'illustre clinico è giunto con questa parte de' suoi studi:

« Nelle prime 6 ore, non osservammo alcuna modificazione visi« bile, nè nel numero, nè nella forma, nè nel movimento ameboide « dei parassiti: solo ci parve notare una maggiore vivacità di movi« menti nelle prime due o tre ore.

« È certo peraltro che, dopo 24 ore, quasi tutti i parassiti pote« vano dirsi scomparsi senza aver potuto segnalare, prima, una fase « di regressione o di morte.

« Le forme pigmentate e falciformi di LAVERAN restano visibili « nel sangue, anche più giorni dopo introdotto per le vene il chinino, « e cessata la febbre ».

Senza voler esagerare la portata delle osservazioni che mi accingo la comunicare, non posso a meno di rilevare che esse, per lo meno, tendono a fornire una spiegazione scientifica ed a attribuire carattere di razionalità a precetti i quali, tradizionalmente ammessi come utili nella pratica, ciò non di meno finora non ebbero che un fondamento empirico. Naturalmente non posso escludere che, in alcuni casi, chi abbia la voluta pratica in questo ordine di studi, dai dati emergenti dalle mie osservazioni, possa ben anco trarre criteri di immediata utilità pratica.

* * *

Riguardo al modo di somministrazione della chinina nell'intento di combattere gli accessi di febbre malarica, come è noto, molti sono i precetti che hanno diffusione nella pratica. Il più accreditato è quello

(1) GUIDO BACCELLI. Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell'infezione malarica. *Riforma medica*, gennaio 1890 e *Berliner Wochenschrift*, 1890, pag. 489.

di somministrare la chinina *alcune ore* prima dell'insorgenza del brivido. Da molti anzi si vuol dare maggiore precisione a tale precetto, fissando con esattezza il numero delle ore che, rispetto al brivido, dovrebbero precedere tale somministrazione. Ma su questo punto, mentre alcuni precisano a quattro il numero delle ore, altri fissano cinque, altri sei, otto, e perfino dieci ore il periodo di precedenza.

Se, come dissi, il precetto più accreditato è quello che la somministrazione del farmaco debba precedere di alcune ore l'insorgenza dell'accesso, d'altra parte non mancano coloro che suggeriscono di somministrare la chinina subito dopo la cessazione dell'accesso, mentre altri ancora hanno insistito nel raccomandare che il farmaco antimalarico venga propinato a dosi piccole ripetute nei periodi di apiressia.

Alla stregua delle nuove, tanto precise, conoscenze sulla malaria, fra codesti precetti ve n'ha qualcuno che meriti in modo assoluto la preferenza rispetto agli altri ? O, viceversa, ha forse ciascuno di essi qualche fondamento di razionalità, sicchè convenga tenerli tutti in qualche conto ?

E poichè, come venne da me dimostrato, il regolare ritorno agli accessi è in rapporto col regolare ciclo di sviluppo dei parassiti malarici insorgendo gli accessi in coincidenza dell'invasione del sangue di una nuova generazione parassitaria derivante dalla segmentazione (sporulazione), vi ha qualche fondamento per supporre che la somministrazione della chinina fatta in corrispondenza di certe fasi del ciclo dei parassiti, valga ad arrestare lo sviluppo di questi e così impedire con qualche certezza il più vicino accesso febbrile ?

* * *

Nel comparto ospitaliero che dirigo, io ho potuto raccogliere una serie di osservazioni, le quali a mio credere permettono di rispondere con sufficiente sicurezza a ciascuno dei quesiti che ho sopra formulato. Di quelle mie osservazioni, però, onde evitare inutili ripetizioni, per documentare la presente nota, io ne riferirò solo qualcuna che prendo a caso dalla mia raccolta, presentando esse una sorprendente uniformità.

Credo solo opportuno far notare in precedenza, che, riguardo alla somministrazione della chinina, in una prima categoria di esperienze io credetti necessario attenermi alle *dosi terapeutiche ordinarie*, concedendomi limitatissime variazioni a seconda dell'età, del sesso e delle condizioni di maggiore o minore robustezza dei soggetti, le

quali variazioni naturalmente non avevano altro scopo che quello di ottenere la maggiore possibile uniformità nelle condizioni dello sperimento.

Determinato il numero delle ore prima dell'accesso in cui la somministrazione della chinina doveva aver luogo, disponevo perchè la propinazione fosse fatta od in una sola volta o in due o tre riprese ad intervalli brevi il più possibile.

Qui in Pavia, dove, quasi esclusivamente, ho potuto fare questi studi, non si osservano (almeno ciò accade da oltre un decennio) che rari casi di malaria relativamente mite, e anche questi sempre derivanti dal contado: casi di *perniciose*, o aventi, per altra causa qualsiasi, una gravezza eccezionale o carattere allarmante a me non si sono presentati mai. È per questo che di regola io mi sono attenuto alla somministrazione della chinina per la via dello stomaco. Solo in un piccolo numero di ammalati ho ricorso all'iniezione ipodermica; ed anche per questi casi (uno eccettuato nel quale ricorsi all'iniezione ipodermica in considerazione del poco successo ottenuto dalle altre cure fatte in precedenza) a tale metodo ricorsi piuttosto a scopo di esperimento che per vera indicazione. È ancora per la ragione suddetta che finora a me non s'è mai presentata l'indicazione di ricorrere alle iniezioni intravenose escogitate da BACCELLI.

Le forme di infezione malarica che sin qui a me si sono presentate in Pavia (1) furono esclusivamente le seguenti:

1°) Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che sviluppano in tre giorni.

Questa categoria comprende i tipi clinici della *quartana*, della *quartana doppia* e di alcune *quotidiane o quartane triple*. (Queste ultime sono legate alla maturazione quotidiana di tre generazioni di parassiti compienti il loro ciclo in tre giorni, ma che arrivano alla maturazione con un giorno di distanza l'una dall'altra).

2°) Febbri intermittenti legate al ciclo di parassiti che si sviluppano in due giorni.

A questa categoria corrispondono i tipi clinici della *terzana* e di alcune *quotidiane*, giacchè come io ho dimostrato, talune quotidiane sono dovute alla maturazione con un giorno di intervallo di due generazioni parassitarie che completano il loro ciclo evolutivo in due giorni.

(1) In Pavia precisamente non può dirsi esista infezione malarica. I casi che si presentano all'ospedale, ove in speciale comparto assegnatomi dalla Direzione ospitaliera, io ho condotto i miei studi, provengono tutti dal contado, ed in grande prevalenza dalla Lomellina.

3°) Febbri intermittenti legate alla presenza nel sangue di quelle forme, di significazione non ben determinata, compienti il loro sviluppo in un periodo non costante e che, in rapporto colla figura sotto la quale prevalentemente si presentano, sono comunemente designate col nome di semilune.

A questa categoria appartengono molte febbri intermittenti a tipo incostante, e come figurano qui le febbri intermittenti a *lungo intervallo*, così si possono in questo stesso gruppo includere molte febbri ad *intervalli brevi*, e ben anco talune *quotidiane*, e perfino delle *subcontinue* e delle *quotidiane subentranti*. Sembra inoltre debbansi più particolarmente riferire a questo gruppo le vere *forme perniciose*.

Poichè in prevalenza le mie esperienze vennero fatte in casi di *quartana*: di queste voglio dar conto innanzi tutto, anche perchè è in essi che ho potuto fare le più particolareggiate osservazioni nei vari periodi di apiressia. Mi riserbo di dar conto in ultimo delle poche osservazioni sui casi di *terzana* e su quelli di febbre intermittente legati alle così dette semilune.

A) *La somministrazione della chinina, nelle dosi terapeutiche ordinarie, vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici allorchè in essi è avviato od anche appena incominciato il processo di segmentazione?*

Un accenno di risposta al quesito qui fatto, trovasi incluso nel primo lavoro sull'infezione malarica, da me pubblicato nel 1886 (1) Fin d'allora, infatti, ho riferito (pag. 18-19) che la somministrazione della chinina fatta sei ore prima dell'accesso non aveva influenzato lo sviluppo dei parassiti malarici, i quali, viceversa, continuando il loro ciclo, erano preceduti fino alla segmentazione colla corrispondente insorgenza dell'accesso. Per altro, in quella incidentale osservazione io tenni conto soltanto del numero delle ore precedenti l'accesso, non già della precisa fase di sviluppo in cui i microparassiti endoglobulari si trovavano al momento della propinazione del farmaco.

Più precisi dati risultano da una serie d'osservazioni da me raccolte e delle quali voglio qui riportare le indicazioni riassuntive.

CASO I. — Febbre quartana semplice; somministrazione della chinina, in dose ordinaria, quattro ore prima dell'accesso; segmentazione di parassiti non impedita: nessuna influenza sull'accesso prossimo; successiva scomparsa della giovane generazione di parassiti: stabile guarigione.

CASO II. — Febbre quartana semplice recidiva; somministrazione della chinina cinque ore prima dell'accesso; nessun effetto sull'ulteriore sviluppo dei parassiti; non impedito il primo accesso. Soppressione degli attacchi successivi: guarigione definitiva.

(1) C. GOLGI. Sull'infezione malarica. *Archivio per le Scienze mediche*, vol. X, n. 4. Veggasi osservazione Vª.

CASO III. — Febbre quartana semplice; somministrazione della chinina 6 ore prima dell'accesso; risultato negativo riguardo all'accesso vicino; scomparsa della nuova generazione di parassiti derivanti dalla sporulazione; nessun nuovo accesso successivo: guarigione stabile.

CASO IV. — Febbre quartana semplice; il solfato di chinina, somministrato circa 8 ore prima del previsto accesso, esercita qualche influenza che si appalesa col ritardare e diminuire l'intensità dell'accesso; successivamente stabile guarigione.

Risultato identico trovo registrato per altro caso, nel quale il solfato di chinina, sempre nella dose terapeutica ordinaria, venne somministrato 10 ore prima dell'accesso. Precisamente, anche in questo caso rimase l'impressione che il rimedio avesse influito su parte dei parassiti malarici, arrestandone lo sviluppo, e che da ciò ne venisse un allontanamento ed una rilevante diminuzione dell'intensità del l'accesso.

* * *

Le osservazioni qui accennate autorizzano a dare al quesito che sta in capo di questo paragrafo la risposta seguente:

La somministrazione della chinina nelle dosi terapeutiche ordinarie, con riguardo dell'età, alla robustezza, ecc. non vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici della quartana, allorchè in essi sieno avviate od anche appena incominciate le trasformazioni nella intima organizzazione che nel loro insieme caratterizzano il processo di segmentazione (sporulazione). Non essendo impedita la segmentazione, corrispondentemente non è impedito l'accesso febbrile che ad essa è legato. Però se le stesse ordinarie dosi non valgono ad arrestare l'avviata segmentazione, valgono però ad uccidere la giovane generazione parassitaria, la quale è in certo modo sorpresa al suo stato nascente dal farmaco che trovasi in circolazione. Da ciò la stabile guarigione con una sola somministrazione del rimedio, ottenuta in tutta questa serie di casi.

Viceversa, le stesse ordinarie dosi di chinina pare esercitino una notevole azione sui parassiti della quartana, allorchè essi trovansi nello stadio che immediatamente precede la segmentazione (parassiti già privi dell'involucro globulare, ma con pigmento ancora disseminato; forme endoglobulari a sviluppo avanzato, ma con sottile orlo di sostanza globulare). Quest'ultima osservazione spiega l'attenuazione ed il ritardo degli accessi, verificatosi in seguito alla somministrazione della chinina, in alcuni dei casi della mia raccolta e dei quali il° IV figura come rappresentante. S'intende che per avere una soddisfacente

spiegazione di questo risultato parziale, è d'uopo tener conto del fatto che, massime in casi nei quali vi ha tendenza alla guarigione spontanea (ciò che quasi sempre si osserva dopo alucni giorni di degenza all'ospedale), le generazioni parassitarie, anzichè trovarsi allo stesso livello di sviluppo trovansi invece a certa distanza le une dalle altre: può, ad es., avverarsi che mentre in alcune sono già avviati i mutamenti interni che mettono capo alla segmentazione, in altri è appena finita, o trovasi sul finire la fase endoglobulare. Dato questo, è logico ammettere che la chinina possa, ad es., influire su questi ultimi e non sui primi. Da ciò l'attenuazione e il ritardo dell'accesso, non la soppressione di esso.

Nel dar conto di questo primo gruppo di osservazioni, ho voluto mettere in rilievo che in esse, somministrando il farmaco, mi ero astenuto alle dosi ordinarie: ciò mi parve conveniente, perchè non potevo escludere la possibilità, che dosi superiori alle comuni potessero avere altro effetto; supposizione che appariva giustificata dalle osservazioni intorno all'azione della chinina nella fase endoglobulare dei parassiti malarici.

Al quesito, se dalle forti dosi di chinina, allorchè la somministrazione è fatta quando sono già bene avviati i mutamenti che conducono alla segmentazione (tre e mezzo, cinque ore prima dell'accesso), si possa attendere risultato diverso da quello suaccennato, sono dedicate le osservazioni seguenti:

B) *La somministrazione della chinina, fatta anche in quantità molto superiore alle dosi terapeutiche ordinarie, sia per bocca, sia per via ipodermica, vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici, allorchè in essi sono già inoltrati i mutamenti che caratterizzano il processo di sporulazione?*

Su questo punto non sono in possesso di una regolare serie di osservazioni paragonabile alla serie precedente. Nella mia raccolta trovo soltanto quattro casi, nei quali la somministrazione della chinina venne fatta (in due per via ipodermica, in altri due per bocca) da tre e mezzo a quattro e mezzo o cinque ore in precedenza dell'accesso. Stimo tanto più necessario tener conto di questa lacuna in quanto che, come già apparisce dalla osservazione della serie (A), vi ha motivo per supporre che se le dosi ordinarie arrivano ad esercitare un'azione malefica sui parassiti allorchè il farmaco li sorprende nello sradio che immediatamente precede la comparsa delle modificazioni che devono condurre alla sporulazione, con molto maggior fondamento si può supporre che le dosi eccezionalmente forti possano influenzare lo sviluppo dei parassiti allorquando in essi dette modificazioni sono appena iniziate.

CASO V. — Febbre quartana inveterata; cura coll'iniezione ipodermica di bicloridrato di chinino fatta quattro ore prima dell'accesso; nessuna influenza sull'ulteriore sviluppo di parassiti che erano vicini alla sporulazione e sul corrispondente prossimo accesso: guarigione definitiva.

CASO VI. — Febbre quartana semplice; somministrazione della chinina in dose doppia dell'ordinaria fatta da 3 ½ a 4 ore prima dell'accesso; segmentazione non impedita: nessuna influenza sull'accesso prossimo: stabile guarigione.

Anche qui, per evitare superflue ripetizioni, sopprimo altro caso trattato identicamente e con eguale risultato.

Quest'altro gruppo di osservazioni autorizza a concludere che, allorquando lo sviluppo dei parassiti della quartana è così avanzato, per cui in essi sieno già ben pronunciate le interne modificazioni che devono condurre alla segmentazione, anche le dosi molto forti di chinina, somministrate sia per bocca, sia per via ipodermica, come non arrestano lo sviluppo dei parassiti, così non valgono ad impedire il prossimo accesso febbrile.

È superfluo il dire che nei casi in tal modo curati, la giovane generazione parassitaria, derivante dalla sporulazione, sorpresa al suo nascere dal farmaco, viene più sicuramente uccisa venendo così assicurata la stabile guarigione.

A queste mie osservazioni si collegano gli importanti studi di BACCELLI sulle iniezioni endovenose di chinina (1), avendo egli verificato « che il chinino, anche a dose di un grammo (per iniezione nelle vene) non vale ad abortire l'accesso febbrile, se somministrato nell'inizio, o anche *tre ore prima*.

È questo veramente un fatto assai notevole, perchè se vi era mezzo dal quale, per l'accertato contatto immediato del farmaco coi parassiti, si potesse aspettare un'azione anti-parassitaria pronta e sicura, questo mezzo doveva appunto essere l'introduzione diretta nella corrente sanguigna. Viceversa anche questo mezzo si è dimostrato impotente ad arrestare la regolare evoluzione del parassita allorchè esso trovasi nella fase, durante la quale, forse per quella specie di incapsulamento che subisce, sta elaborandosi il processo di riproduzione del parassita stesso.

* * *

Sin qui, mentre è già accertato che l'azione della chinina è potentissima sulla nuova generazione parassitaria derivante dalla sporulazione, tanto che la nuova stessa generazione viene di solito annientata dal farmaco che introdotto poche ore prima, trovasi ancora in

(1) BACCELLI, l. c.

circolazione al momento della sporulazione, viceversa, rimane impregiudicata la questione, se la chinina in dosi, sia ordinarie, sia ecce zionalmente forti, agisca per avventura in modo diverso sui precedenti stadi di sviluppo dei parassiti.

A quest'altra parte della questione, più particolarmente si riferiscono le osservazioni seguenti:

C) *Quale azione esercita la chinina sui parassiti malarici nel loro stadio endoglobulare? È possibile arrestarne lo sviluppo facendo su di essi agire la chinina mentre percorrono le fasi di accrescimento entro i globuli rossi?*

Devo subito osservare che i risultati di questo gruppo di osservazioni non sono punto tanto decisivi e costanti da permettere una conclusione recisa che esprima una legge. Codesti risultati, anzi, benchè ottenuti colle solite dosi terapeutiche ordinarie, per le indeterminatezze e contraddizioni, almeno apparenti, presentate, parvero singolarmente influenzati e dalle condizioni individuali, e dell'intensità dell'infezione e da altre circostanze.

Malgrado ciò, con una attenta osservazione del modo con cui si svolgono i fatti, non soltanto si possono fino ad un certo punto comprendere le differenze e le contraddizioni, ma si possono ben anco trarre alcune conclusioni che esprimono certe leggi.

Fra i casi che possono documentare questo punto della questione, riferisco, come più dimostrativi, i seguenti:

CASO VII. — Febbre quartana semplice; somministrazione del solfato di chinina in dose terapeutica ordinaria (relativamente debole), il primo giorno di apiressia; l'accesso in preparazione non è impedito, ma attenuato e allontanato; interruzione degli accessi, ma infezione non estinta: recidivà degli accessi febbrili.

CASO VIII. — Quartana semplice; somministrazione del solfato di chinina, in dose terapeutica ordinaria, nel 1° giorno di apiressia; evidente azione sulla colonia dei parassiti che in parte scompare, in parte persiste, assumendo irregolare sviluppo; primo accesso allontanato e attenuato; accessi successivi lievi ed irregolari: forte recidiva.

CASO IX. — Quartana semplice; somministrazione della chinina in dose terapeutica ordinaria, nel primo giorno di apiressia; parassiti in prevalenza arrestati nel loro sviluppo; quelli residuanti scompaginati così, che procedono irregolarmente; manca l'accesso primo, ma l'infezione non è estinta; tregua degli accessi: più tardi recidiva.

CASO X. — Quartana semplice; somministrazione del solfato di chinina in dose terapeutica ordinaria, ma relativamente forte nel primo giorno di apiressia; scomparsa dei parassiti; guarigione.

I casi qui riferiti, in quanto ciascuno di essi figura come rappresentante di un corrispondente gruppo di casi identici, dimostrano che

nello stadio di amebe endoglobulari giovani, quali trovansi nel 1º giorno di apiressia, i parassiti malarici, benchè assai vicini allo stadio nel quale sono con maggior sicurezza colpiti dalla chinina, presentano, protette, come sono, da un grosso strato di sostanza globulare, una grande resistenza all'azione del farmaco, tanto che non soltanto possono arrivare alla maturazione e sporulazione, dando luogo al corrispondente accesso, ma possono anche ulteriormente resistere mantenendo l'infezione e causando più o meno presto la recidiva. In questa maggior resistenza delle forme giovani è dunque inclusa la causa di molte recidive che accadono in seguito ad una sola somministrazione di chinina fatta nel 1º giorno di apiressia; la ragione di ciò deve essere che nel tempo che i parassiti impiegano a ulteriormente svilupparsi, la chinina viene eliminata dall'organismo. Ma la difesa non è assoluta; che, anzi, il farmaco messo in circolazione, finisce per influenzare i parassiti, per lo meno col rendere irregolare lo sviluppo, quando non li uccide. Ond'è che la intera colonia è in certo modo disorganizzata nel suo andamento, non distrutta. Da ciò, la frequente non costante mancanza del primo accesso, non l'estinzione della infezione, anzi le frequenti recidive.

Quali siano le cause delle differenze, non è facile il dirlo; si può supporre sieno rappresentate o da una diversa resistenza dei globuli, o da differenze individuali, rispetto alla maggiore o minore facilità, con cui la chinina viene eliminata dall'organismo, o dal valore proporzionale diverso delle stesse dosi del farmaco nei vari soggetti.

* * *

Notevolmente diversi sono gli effetti della chinina, allorchè essa venga somministrata quando i parassiti, per un più inoltrato sviluppo, abbiano tanto la sostanza globulare, che di questa non rimanga che un sottile orlo e che, nei parassiti stessi, stiano per iniziarsi gli interni mutamenti, che devono condurre alla segmentazione. Stato siffatto, nell'amoeba *febris quartanae*, coincide col secondo giorno di apiressia e specialmente colle ore pom. di tal giorno, dato che l'accesso debba insorgere attorno al mezzogiorno del dì successivo.

Per la documentazione di questo punto, trovo registrato un ragguardevole gruppo di osservazioni cliniche; ma per evitare una troppo monotona esposizione dei casi, mi permetto sopprimere queste narrazioni, limitandomi a registrare la conclusione che da casi siffatti credo si possa trarre:

« il periodo evolutivo nel quale i parassiti malarici endoglobuari (sono quindi escluse le giovani forme primitive immediatamente

derivanti dalla sporulazione) sentono più presto l'azione della chinina, è quello che immediatamente precede la segmentazione ». In armonia con questa conclusione, nella nota che ho citato in principio, a me parve di poter asserire che « l'estremo limite nel quale la chinina può essere somministrata con speranza di riuscire ad impedire un accesso in preparazione, teoricamente sarebbe quello che immediatamente precede l'inizio dei mutamenti che devono condurre alla segmenta zione. Se non che, tenendo conto del tempo che la chinina impiega per essere assorbita e venire a contatto, in quantità sufficiente per esercitare la sua azione antiparassitaria, cogli elementi del sangue (data la somministrazione per le vie digerenti), è necessario anticipare, prendendo in considerazione anche il fatto, che dopo la consumazione completa della sostanza globulare, le modificazioni che caratterizzano il processo di segmentazione, si svolgono molto rapidamente». Sembra anzi, aggiungo ora, possano incominciare prima ancora della intera consumazione della sostanza globulare (1).

È superfluo il dire che anche la conclusione testè formulata non è qualche cosa di assoluto, ma solo corrisponde a quanto si osserva nella maggioranza dei casi: però le eccezioni, rappresentate da casi nei quali non si ottiene che una temporanea soppressione degli accessi, sia che si avesse soppressione del primo accesso, o soltanto attenuazione od allontanamento di esso, non furono rarissime; per spiegarle, credo debbasi tener conto della possibilità che essendo in alcune forme già iniziato il processo che mette capo alla sporulazione, queste già si trovassero nello stato nel quale i parassiti sentono in grado minimo l'azione della chinina.

Ai casi di cui sopra è parola, curati con risultato diverso con una sola somministrazione di chinina fatta in conincidenza della fase endoglobulare dei corrispondenti parassiti, farebbe seguito altro gruppo di casi curati, con successo di guarigione stabile (su 6 casi uno eccettuato nel quale, sebbene siano stati soppressi gli accessi, non si ottenne estinzione assoluta dell'infezione, sicchè ebbesi recidiva dopo 10 giorni), con grammi 2, 3, 3 ½ di chinina somministrati frazionatamente durante i due giorni di apiressia. Ma anche riguardo a questi credo di potermi limitare alla semplice enunciazione del fatto.

(1) Qui faccio astrazione dei casi eccezionali, documentati colla FIG. 34 della tavola annessa al primo mio lavoro sulla malaria, nei quali le fasi dello sviluppo, compresa la sporulazione, arrivano a compimento quando vi ha ancora abbondante sostanza globulare.

Dopo questa esposizione di dati, se mi riferisco al quesito che sta a capo di questo paragrafo: « *Quale azione eserciti la chinina sui parassiti malarici nel loro stadio endoglobulare e se sia possibile arrestare lo sviluppo, facendo su di essi agire la chinina, mentre percorrono le fasi di accrescimento entro i globuli* », trovo più che mai giustificate le conclusioni riassuntive che ho creduto di poter formulare nella nota, che su questo argomento ho pubblicato nel 1888. Stimo anzi opportuno qui riprodurre quelle conclusioni: « I parassiti malarici sentono in misura molto diversa l'azione della chinina a seconda dello stadio di sviluppo in cui si trovano; e precisamente essi sentono tale azione con rapidità e intensità decrescenti come segue:

1°) Sulle forme più giovani immediatamente derivanti dal processo di segmentazione e sporulazione; queste, infatti, non ricompariscono più quali forme giovani endoglobulari per la preparazione di un altro accesso. Sorprese nel loro stato nascente, esse sono nel modo più sicuro uccise dal farmaco antinalarico.

2°) Sulle forme di sviluppo più avanzato, anzi prossime alla maturazione (con quasi completa consumazione della sostanza globulare), ma nelle quali non è ancora incominciato il processo di suddivisione o di differenziamento del protoplasma, processo che ha per risultato finale la segmentazione.

« 3°) Sulle forme giovani, che già hanno invaso i globuli rossi, ma che essendo nell'inizio dello sviluppo, sono circondate e, per così dire, protette da un grosso strato di sostanza globulare ».

Giudico ora più che mai giustificate le qui riportate conclusioni, tanto più che esse nulla includono d'assoluto rispetto allo svogilmento dei fatti clinici, sotto il quale rapporto, come si è visto, sono necessarie certe restrizioni e dei commenti.

Sebbene la legge generale, che in prima linea emerge da tutta l'esposizione che precede e cioè « che il parassita della quartana (*amoeba febris quartanea*) sente l'azione della chinina in misura molto diversa a seconda degli stadi del suo ciclo evolutivo in corrispondenza dei quali il farmaco viene a contatto di esso », apparisca largamente documentata dai casi clinici riferiti, tuttavia credo meriti di essere particolarmente rilevato come per la constatazione della legge medesima siano più *specialmente opportuni i casi di ammalati nel cui sangue contemporaneamente esiste più di una generazione parassitaria.*

Precisamente sono qui da considerarsi i casi di *quartana doppia* (2 generazioni parassitarie che nel loro sviluppo si seguono con un giorno di intervallo, determinando tipi di febbre nei quali havvi

accesso per due giorni di seguito, con un solo giorno di apiressia) e di *quartana triplicata* (accessi ogni giorno, però sempre da parassiti che compiono il loro ciclo in tre giorni).

Che le più giovani forme di parassiti malarici, nello stadio che chiamammo nascente, perchè direttamente originante dal processo di sporulazione, siano le più sensibili all'influenza della chinina, e che, viceversa, molto meno colpite dal farmaco siano le forme pure giovani, ma già incluse nei globuli (1° giorno di apiressia), essendo stato da me verificato fin dai miei primi studi sulla malaria, presto ho potuto pensare che il più sicuro mezzo di prova di tale fatto potesse appunto essere offerto dai casi suddetti di quartana doppia e tripla.

Le prove a quest'uopo fatte hanno corrisposto alla presupposizione: qualche volta con dosi ordinarie di chinina, più frequentemente con dosi deboli, somministrate 2, 3, 4 ore prima degli accessi (cioè in prossimità della sporulazione), ho potuto ottenere di sopprimere 1 o 2 delle generazioni parassitarie e così trasformare la quartana *triplice*, talora in quartana *doppia*, talora in quartana *semplice* e la quartana *doppia* in *semplice*.

Queste osservazioni mi sembrano di speciale interesse, non soltanto perchè includono la più sicura prova della diversa sensibilità per la chinina da parte del parassita, cosa non certo priva di interesse scientifico, ma anche perchè ne forniscono in pari tempo la spiegazione dei casi, frequenti nella pratica, nei quali, in seguito a cure incomplete o fatte senza metodo o con dosi insufficienti di farmaco, ha luogo appunto la trasformazione dei tipi febbrili nel senso suddetto (da quotidiana o quartana doppia in semplice).

Voglio qui brevemente riassumere almeno uno di questi casi, notando però che queste esperienze, nel senso di sopprimere una sola generazione parassitaria lasciando intatte le generazioni successive, non sono di risultato costante ed uniforme. Se qualche volta riesce siffatta soppressione di una sola generazione, viceversa abbastanza di frequente accade che, insieme alla generazione che sta per sorgere, in corrispondenza del vicino accesso, si sopprima o si disordini anche la generazione seguente. Quanto ho precedentemente esposto, e soprattutto il rilievo fatto che i parassiti endoglobulari di sviluppo avanzato (2° giorno di apiressia) sono pure abbastanza sensibili all'azione della chinina, spiega queste differenze di risultati.

CASO XI. — Febbre quotidiana legata a tre generazioni parassitarie, compienti il loro ciclo in 3 giorni e seguentisi con intervallo di un giorno (quartana triplicata); in seguito a piccola dose di chinina, data 2 ore prima del più debole accesso, trasformazione in quartana duplicata; successiva trasformazione in quartana semplice per altra piccola dose di chinina.

* * *

Secondo la dichiarazione fatta in principio, dovrei ora dar conto delle osservazioni fatte sui parassiti della terzana.

In proposito stimo non del tutto superfluo ricordare che pel primo io ho potuto dimostrare come i due tipi classici di febbre malarica, la quartana e la terzana, siano da riferirsi a specie o varietà diverse di parassiti, e come io abbia con insistensa rilevate le differenze *biologiche* e *morfologiche* che fra le stesse due specie o varietà di parassiti esistono (1).

Ora, indipendentemente dell'analogia clinica e della quasi identità sotto il riguardo terapeutico che fra i detti due tipi di febbre esistono, se si tiene conto dell'indiscutibile analogia esistente tra i parassiti della quartana e quelli della terzana (basti il dire che in questa ed in quella trattasi di amebe endoglobulari), si avrebbe argomento per supporre, che il modo di agire della chinina sul parassita della terzana, debba essere identico a quello, sin qui studiato, pel parassita della quartana; ma, d'altra parte, ricordando le differenze biologiche e morfologiche con tanta insistenza da me rilevate, potrebbe apparire non infondata la supposizione che anche di fronte al detto farmaco, le due specie o varietà di parassiti possano comportarsi in modo diverso.

Per verità, i casi di febbre terzana sono entrati in una proporzione assai limitata nella cerchia delle mie osservazioni; conseguentemente, gli studi, che ho potuto fare intorno all'azione della chinina sui relativi parassiti (che hanno per carattere biologico principale quello di compiere il loro ciclo in due giorni e non in tre, come quelli della quartana), non ebbero uno sviluppo corrispondente a quello che ho potuto dare agli studi sui parassiti della quartana. Ad ogni modo, anche su questo punto ho potuto raccogliere un certo corredo di dati speciali e devo subito dichiarare che, mentre in massima essi parlano piuttosto in favore della prima fra le due supposizioni, di cui sopra è parola (corrispondenza d'azione delle due specie o varietà di parassiti), nello stesso tempo, però, gli stessi miei dati dimostrano che l'azione della chinina sui parassiti della terzana non è assolutamente identica a quella, che lo stesso farmaco esercita sui parassiti della quartana.

(1) C. Golgi. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici della febbre terzana. (*Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XIII, n. 7. pag. 173). Ueber den Entwikelungskreislauf der Malariaparasiten bei Febris tertiana. (*Fortschritte der Medicin* n. 31, 89. *Archives italiennes de Biologie*, t. XIV. 1890).

Riguardo alla terzana posseggo due soli gruppi di osservazioni; quali rappresentanti di tali gruppi mi limito a ricordare i due casi seguenti:

Caso XII. — Febbre terzana semplice; somministrazione della chinina quattro ore prima dell'insorgenza della febbre; sporulazione non arrestata, quindi non impedito l'accesso: successivamente guarigione stabile.

Caso XIII. — Febbre terzana semplice; somministrazione della chinina nel giorno di apiressia; soppressione dell'accesso in preparazione, ma infezione non completamente estinra: recidiva.

Caso XIV. — Terzana semplice; somministrazione della chinina nel giorno di apiressia; soppressione del primo accesso e dell'infezione: nessuna recidiva.

Le poche deduzioni, permesse da questi e da pochi altri casi di terzana, che ho potuto studiare, parmi si possano ridurre alle seguenti:

1º) Che, come per i parassiti della quartana, così per quelli della terzana quando siano prossimi alla maturazione (essendo in essi avviati gli intimi mutamenti, che mettono capo alla sporulazione), la somministrazione della chinina, non vale ad arrestare lo sviluppo, e ad impedire la sporulazione; corrispondentemente, per detta somministrazione, l'accesso in preparazione non viene soppresso.

2º) Che, viceversa, i parassiti della terzana nello stadio del loro accrescimento endoglobulare, vengono influenzati dalla chinina molto più facilmente che i parassiti della quartana, nel corrispondente periodo dell'accrescimento endoglobulare.

Tenendo conto delle differenze morfologiche, da me registrate tra le due specie o varietà di parasiti, non si può a meno di supporre che la più facile attaccabilità dei parassiti della terzana, dipenda dalle speciali alterazioni che, fin dall'indizio dell'invasione (a differenza di quanto si osserva nella quartana), subiscono i globuli rossi alberganti le amebe della terzana (rigonfiamento, rarefazione, rapida distruzione dell'emolobina, ecc.). In condizioni siffatte, è verosimile che la chinina possa assai più prontamente agire attraverso e sui globuli rossi, il che, lungi dal contraddire, sarebbe in armonia coi risultati delle ricerche intorno all' influenza esercitata dalla chinina sui processi d'ossidazione. Infatti sia che « la chinina tolga al protoplasma l'attitudine ad assorbire ed elaborare l'ossigeno » (Binz) la quale azione potrebbesi supporre direttamente esercitata sul protoplasma del parassita, sia che « per mezzo della chinina, l'ossigeno dell'emoglobina si combini più saldamente con essa e per questo motivo non possa prestarsi bene, come per lo innanzi, ai processi d'ossidazione », ciò che implicherebbe una influenza più indiretta sul pa-

rassita (BINZ ROSSBACH) (1); sia che la chinina agisca in altro qualsiasi modo sulle amebe endoglobulari della malaria, è certo che il rapido consumo dell'emoglobina del globulo ospitante, fatto dall'ameba della terzana (consumo che si fa evidente fin dalle prime fasi dello sviluppo endoglobulare, a differenza di quanto si osserva per l'ameba della quartana), e il rigonfiamento e la rarefazione della sostanza globulare, devono rappresentare altrettanti coefficienti per la spiegazione della più rapida, più sicura e più radicale azione, esercitata dalla chinina sui parassiti della terzana, in confronto di quella esercitata sui parassiti della quartana, quando la somministrazione, così per questo come per quel tipo di febbre, venga fatta in corrispondenza delle prime fasi dello sviluppo endoglobulare del parassita.

Del resto, nel riguardo clinico, deve essere fissato che il più sicuro mezzo per estinguere l'infezione ed impedire le recidive, è quello di somministrare ripetute dosi di chinina, e ciò perchè il farmaco, persistentemente mantenuto in circolazione, non soltanto finisce coll'influenzare anche le forme endoglobulari nella loro fase di accrescimento, ma ben anco riesce a sorprendere le giovani forme direttamente provenienti dalla segmentazione di quei parassiti che, eventualmente sfuggiti all'influenza della prima o delle prime dosi di chinino, fossero arrivati alla maturazione.

* * *

Quanto al terzo gruppo di febbri intermittenti « legate alla presenza nel sangue di quelle forme di significazione non bene determinata, che sono comprese sotto la denominazione di *semilune* » come già dissi in principio, esse entrano in una proporzione assai limitata nella cerchia delle mie osservazioni; epperò in questa mia relazione degli studî sull'azione della chinina, ben poco posso aggiungere a quanto su di esse ho già riassuntivamente esposto nei precedenti miei lavori.

Ciò, che particolarmente richiama l'attenzione nelle infezioni malariche caratterizzate dalla presenza nel sangue delle dette forme semilunari, è il fatto, ormai verificato da quanti ebbero occasione di studiare l'argomento, della straordinaria resistenza delle semilune all'azione della chinina. « Quasi direbbesi – così ho espresso le mie

(1) L'azione della chinina venne da ROSSBACH così interpretata: « La chinina non modificando la proprietà dell'emoglobina, come trasportatrice d'ossigeno, combina soltanto il gaz più solidamente alla materia colorante e non lo fa passare tanto facilmente in altre sostanze ».

impressioni in precedente lavoro (1) – che, a sommiglianza delle forme durevoli degli schizomiceti, tali forme siano pressochè insensibili all'influenza di comuni agenti antimalarici». In alcuni casi dopo 10 o 12 grammi di chinina somministrati nel corso di 8 a 10 giorni, l'infezione, sebbene mancassero gli accessi febbrili, non era ancora estinta. Questi risultati trovano un riscontro con quelli di BACCELLI, il quale, in seguito alle iniezioni intravenose di 1 gr. di chinina, dopo più giorni trovava visibili nel sangue le forme pigmentate falciformi di LAVERAN.

Dall'insieme delle mie osservazioni, a me sembra di potere, ad ogni modo, concludere che, colla lunga e non interotta somministrazione della chinina, non è impossibile impedire gli accessi ed estinguere l'infezione. È però vero, in alcuni casi da me studiati, che dopo 1, 2 mesi di cura colla somministrazione fatta o con brevi interruzioni od anche giornalmente, senza interruzione di sorta, l'infezione sebbene ridotta ai minimi termini, e non fossero insorti accessi, non poteva dirsi estinta.

Uno fra i punti, che a me parvero meritevoli d'essere particolarmente rilevati, è, che nei casi, nei quali l'infezione è rappresentata dalle sole semilune, notasi la periodica comparsa, in corrispondenza degli accessi febbrili, delle note piccole amebe endoglobulari, dotate di movimento ameboide od immobili, sprovviste, o con pochi granuli di pigmento, le quali, anzichè procedere ad un ulteriore sviluppo, o dopo un accenno di sviluppo progressivo, anche senza somministrazione di chinina, più rapidamente però sotto l'influenza di questo farmaco, in breve scompariscono.

Ad onta delle contestazioni, tenendo conto soprattutto del progressivo sviluppo, che anche le forme semilunari presentano (passaggio dalla forma rotonda alla ovale, quindi alla bastonciniforme senza o con accenno di curva, da ultimo alla vera forma di semiluna) e della periodica invasione nel sangue, quando in esso non esistono altre forme parassitarie che le semilune, delle accennate piccole amebe endoglobulari, io persisto a credere, che anche da parte delle semilune abbia luogo un processo di sporulazione. Ciò posto, da parte mia è idea appieno giustificata quella che, nei casi in questione, il continuato uso della chinina possa, anche qui, valere ad uccidere le giovani forme che, con processo le cui leggi non sono ancora precisate, di tratto in tratto, a brevi od a lunghi intervalli, vanno invadendo il

(1) C. GOLGI. Sulle febbri intermittenti a lunghi intervalli, ecc. *Archivio per le scienze mediche*, vol XIV, pag. 315. Ueber intermittirende Fieberformen der Malaria mit langen intervallen. Hauptunterscheidungsmerkmale für die Gruppirung der Fieberformen der Malaria. *Beiträge zur pathologischen Anatonomie und zur allgemeinen. Pathologie* Band VII. *Archives italiennes de Biologie*, t. XIV, 1890).

sangue. È vero che in generale le giovani amebe endoglobulari di siffatte invasioni periodiche non si sviluppano ulteriormente, anzi tendono ad estinguersi; ma non è esclusa la contraria possibilità; anzi le osservazioni fatte sulla malaria di Roma, hanno fornito dei dati positivi in questo senso. Pertanto, pur ritenuto che la chinina sia impotente sulle semilune, non è punto escluso che, anche in questi casi, possano attendersi utili servigi da detto farmaco. Gli evidenti vantaggi, che ho ottenuto in pochi casi coll'uso continuato della chinina, sono una riprova di quanto è qui detto: devo però deplorare che, da questo lato, le osservazioni mie siano tanto frammentarie.

Finalmente non posso a meno di aggiungere che dalla tanto vantata cura arsenicale, *rispetto all'infezione malarica attiva*, cioè sulle diverse categorie di parassiti, io non ottenni che risultati *negativi*. Non escludo con ciò che l'arsenico possa recare vantaggi indiretti per la sua azione riscostituente.

* * *

Dopo avere, nelle precedenti descrizioni, più volte fatto cenno delle alterazioni materiali causate dalla chinina sui parassiti malarici, si presenta quale necessità il dire da che siffatte alterazioni siano rappresentate.

Ciò che in proposito di concreto può dirsi, si riassume in poche parole: v'ha qualche cosa di speciale rispetto ai diversi stadî di parassiti, ma le alterazioni più appariscenti concernono la forma di stadio più avanzato. Nello stadio dell'accrescimento endoglobulare può essere notato: una granulosità meno fina del pigmento, uno speciale riflesso grigio metallico di esso, certa opacità del protoplasma spettante al parassita, infine una tendenza al raggrinzamento del globulo contenente e del parassita contenuto... ma, come si vede, trattasi di minuti dettagli o sfumature, che potrebbersi credere di valore subiettivo, le quali, certamente, per essere rilevate richiedono pratica in questo genere d'osservazioni. Si potrebbe mettere in conto anche la diminuzione o cessazione del movimento ameboide; ma di questo fatto speciale si può tenere qualche conto soltanto pei parassiti della terzana, nei quali, come io ho rilevato, a differenza di quanto si osserva nei parassiti della quartana, i movimenti ameboidi sogliono essere vivaci. Per l'influenza della chinina il parassita della terzana presentasi sotto forma di un corpicciuolo tondeggiante a contorni netti, immobile, e con pigmento che, per lo speciale riflesso e per la tendenza a formare de' piccoli cumuli, distinguesi da quello di parassiti nelle ordinarie loro condizioni. Anche pei parassiti della quar-

tana si può segnalare lo stesso fatto; però, se si considera che in essi, nelle loro condizioni normali, il movimento è tanto lieve che, senza speciali spedienti (riscaldamento di preparati), solo con una prolungata osservazione, è possibile verificare qualche mutamento nei contorni del corpo parassitario endoglobulare, massime quando è alquanto inoltrato il suo sviluppo, si vede che, pel parassita della quartana, fra le alterazioni prodotte dalla chinina, questa cessazione del movimento ameboide non può avere che un valore assai limitato.

È da riferirsi alle alterazioni delle fasi avanzate nello sviluppo dei parassiti la comparsa nel sangue di quegli speciali corpi, che nelle precedenti mie descrizioni sono più volte menzionati col nome di forme degenerative o cadaveriche. Si presentano queste quali corpi globosi, in generale un po' di più grandi dei globuli rossi, trasparentissimi e contenenti abbondanti granulazioni di melanina, le quali veggonsi in preda a movimenti oscillatorî incessanti e vivacissimi. È, anzi, da questo così vivace movimento che i detti corpi assumono l'impronta più caratteristica: sembra che i medesimi debbansi riferire a forme parassitarie rigonfiate e con rarefazione del protoplasma; talvolta presentano un vacuolo ed anche più di uno. Talora il pigmento vedesi danzante in uno strato periferico del corpo parassitario, esistendo nel mezzo di esso un globetto jalino (sporulazione abortita ?). È quasi superfluo il dire che queste forme non si presentano soltanto nei casi che guariscono per chinina, ma anche nei casi nei quali l'infezione tende ad estinguersi spontaneamente.

Finalmente alle alterazioni da chinina si possono riferire anche certe irregolarità nelle forme di maturazione e sporulazione. In luogo delle regolari forme che, soprattutto nella quartana, difficilmente deviano dal tipo classico, cui corrispondono le figure corredanti i miei lavori e parecchi miei fotogrammi, in seguito all'azione della chinina (e s'intende che in questi casi deve ancora trattarsi di un'azione lieve) se ne incontrano certune, che per la loro forma potrebbersi dire abortive; esse si differenziano per essere a contorni meno regolari, più piccole, con certa apparenza di raggrinzamento e in cui il pigmento tende a riunirsi in due o tre cumuletti, mentre di solito forma un ammasso unico. Le stesse irregolarità si traducono anche nel processo di sporulazione, risultandone certe forme rare nelle quali, in luogo di 10, 12 e più globetti aventi la regolare disposizione che di solito si osserva, se ne formano 4, 6, 8, poco regolarmente disposti attorno ad un corpicciuolo pigmentato.

Ho precedentemente già ricordato come per discutere dell'azione antiparassitaria della chinina, siansi prevalentemente messi in scena

i flagellati, che si vollero considerare come tipo de' rappresentanti dei parassiti malarici, e come siasi preteso trarre argomento da quanto asserivasi d'aver veduto allorchè si fa agire una goccia di soluzione di chinina su di una goccia di sangue malarico.

Ora, mentre rilevo che, per quanto è fin qui dimostrato, i flagellati entrano nel ciclo evolutivo solo di certe forme di parassiti malarici (quelli della terzana e le così dette semilune) e che riguardo a questi, è dimostrato che si presentano solo in corrispondenza di ben determinate fasi del loro ciclo (segmentazione), non posso a meno di ripetere che lo stesso modo, con cui quelle osservazioni sono esposte, le rende incomprensibili o prive di valore dimostrativo. Un valore queste osservazioni potrebbero averlo solo nel caso che si riferissero ad un'azione della chinina, fatta pervenire nel sangue circolante con uno dei noti metodi di propinazione; ma ciò non è stato fatto. Per mio conto posso soltanto dire che in un caso, nel quale, essendo l'infezione rappresentata dalle forme così dette a semiluna (al cui ciclo più di frequente appartengono i flagellati), in corrispondenza degli accessi sempre notavasi la comparsa dei flagellati medesimi, la continuata somministrazione della chinina non esercitò un'evidente influenza nè sulla loro comparsa, nè sul loro modo di presentarsi, nè sui loro movimenti (1).

* * *

Nel principio di questa relazione, prima di passare alla particolareggiata esposizione dei dati, che, nel corso di 3 o 4 anni, io andai raccogliendo intorno al modo d'agire della chinina sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili, io non ho potuto a meno di osservare, che, di fronte ai precetti generalmente noti e frutto della più consumata esperienza clinica, da quei dati non era facile aspettarsi delle conoscenze nuove e di immediata utilità pratica sul modo di somministrare la chinina per combattere gli accessi febbrili da malaria, essere, però, giustificata aspettazione quella che i dati mede-

(1) I flagellati che, in corrispondenza di determinata fase (segmentazione) dei parassiti endoglobulari, tanto di frequente trovansi negli uccelli, nelle mie esperienze dimostraronsi insensibili all'azione della chinina somministrata, per iniezione ipodermica, anche in dose relativamente enorme. Da questa osservazione, però, io non posso dedurre alcuna conclusione intorno all'azione della chinina sui flagellati malarici dell'uomo, essendo io ben lontano dall'ammettere che detti parassiti degli uccelli corrispondano, come pretendesi, ai parassiti malarici dell'uomo, e tanto meno che quelli rappresentino l'infezione malarica degli uccelli.

simi valessero almeno a fornire la spiegazione scientifica ed a dare carattere di razionalità a qualcuno di quei precetti, che pur essendo di riconosciuta utilità, non ebbero finora che un fondamento empirico.

Quanto venni esponendo fin qui, parmi corrisponda a quella modesta previsione. Infatti, volendo a questo punto brevemente riassumere, tradotti in proposizioni le quali abbiano anche un valore clinico, i risultati di queste mie indagini, nelle quali, più che il caso clinico, io ebbi di mira lo studio del diverso modo con cui la chinina agisce sui parassiti malarici nei varî stadî del loro sviluppo, tale riassunto potrebbesi fare come segue:

1º) La somministrazione della chinina, sia per bocca che per via ipodermica o per iniezione intravenosa (BACCELLI), fatta in condizione di tempo, per cui il farmaco arrivi a contatto di parassiti malarici, quando in essi siano avviate le interne modificazioni che devono metter capo alla segmentazione (sporulazione), come non arresta lo sviluppo dei detti parassiti, così non vale ad impedire il prossimo accesso febbrile.

Qualora si volesse tradurre questa legge in norme precisanti il numero delle ore che la somministrazione della chinina dovrebbe precedere l'accesso, sarebbe da osservare che le interne modificazioni di cui sopra, si svolgono, nelle loro fasi iniziali prima che le mole modificazioni medesime si rendano palesi dai caratteri esterni del parassita e che, perciò, non è possibile fissare con precisione assoluta a qual numero di ore prima della sporulazione dette iniziali modificazioni siano, in certo grado, già in atto. Conseguentemente non è possibile indicare con precisione assoluta a qual numero di ore, in precedenza della sporulazione e del relativo accesso, la chinina rimanga in tal modo impotente. A 3, 4, 5 ed anche 6 ore prima dell'accesso (1), la chinina non agisce sulla colonia parassitaria prossima alla maturazione. A 6 ed anche 8 e perfino 10 ore, in generale, accade altrettanto, ma i risultati sono meno precisi; il che è in parte da riferire a ciò che, frequentemente, le colonie parassitarie non sono

(1) Dicendo inizio dell'accesso, intendo non il brivido, ma l'elevazione della temperatura. Il brivido ben di frequente insorge quando la temperatura è già oltre i 39º e 39º,5. Verosimilmente il brivido non esprime che il rapido elevarsi della temperatura ed il conseguente rapido squilibrio fra la temperatura dell'organismo e quella dell'ambiente. Infatti si osserva che il brivido più spesso manca quando le generazioni parassitarie non hanno uno sviluppo uniforme su una linea, ma si ha invece uno sviluppo successivo, a distanza di qualche ora, fra i gruppi della stessa colonia. In questi casi l'elevarsi della temperatura è lento e graduale, e corrispondentemente spesso manca il brivido.

sulla stessa linea di sviluppo, ma presentano qualche differenza di età (differenza che però difficilmente va oltre le 2 o 3 ore); in parte lo stesso fatto è in rapporto col più o meno rapido assorbimento del farmaco.

2º) La chinina, somministrata in condizioni di tempo per cui essa arrivi a contatto dei parassiti, allorchè essi trovansi nelle fasi di cui sopra, nè ha azione sui parassiti, nè vale ad impedire il primo accesso febbrile; viceversa in condizioni siffatte, essa spiega la massima sua azione sulla giovane generazione parassitaria, derivante dalla sporulazione, la quale, se la dose del farmaco che trovasi in circolo è sufficiente, vien per tal modo distrutta. *In ciò sta il fondamento del classico precetto di somministrare la chinina 3, 4, 5 ore prima dell'accesso,* Non conviene aumentare questa larghezza di tempo, affine di evitare la possibilità che la chinina, in parte eliminata dall'organismo, non si trovi più in circolazione nella quantità sufficiente per spiegare la piena sua azione sull'intera colonia parassitaria nascente. Il precetto adunque è ottimo, ma in quanto dà il mezzo più sicuro per colpire, anche con una dose ordinaria di chinina, la nuova generazione parasitaria, e quindi, per impedire gli accessi successivi, anzi estinguere l'infezione.

3º) Per ragioni, che di leggieri si comprendono, e soprattutto perchè si dà tempo alla nuova generazione parassitaria, od a parte di essa, di prendere stanza entro i globuli rossi, non può dirsi altrettanto razionale il precetto di somministrare la chinina sul finire degli accessi. Per la circostanza ora detta a questo precetto si applica in parte quanto appresso.

4º) La somministrazione della chinina, fatta in modo che essa arrivi nel sangue quando i parassiti già si trovano nello stadio di piccole amebe endoglobulari (nella quartana 1º giorno di apiressia), sebbene spesso valga a disordinare od a rendere disuguale lo sviluppo dei parassiti, e qualche volta riesca ben anco ad impedire o attenuare il prossimo accesso, è il mezzo meno sicuro per ottenere l'estinzione dell'infezione. Codesta inefficacia fa pensare che, al momento della segmentazione, la chinina somministrata sia stata in gran parte eliminata dall'orgaismo, sicchè in circolazione non ne rimanga quantità sufficiente per poter agire efficacemente sulla nuova generazione parasitaria. L'effetto di disordine nello sviluppo dei parassiti endoglobulari è in qualche rapporto colle dosi del rimedio, verificandosi che tale effetto è più sicuro e più accentuato colle dosi molti forti; però anche dosi siffatte non modificano radicalmente il risultato primo della somministrazione della chinina. Insistentemente fatta in dosi ragguardevoli durante tutto il periodo di apiressia, fino ad eccesso

imminente, tale somministrazione vale abbastanza di frequente, non soltanto ad impedire il primo accesso, ma ben anco ad estinguere l'infezione.

5º) La fase di sviluppo, dopo quella rappresentata dallo stato nascente, nella quale i parassiti endoglobulari sono più facilmente influenzati dalla chinina, per cui con maggiore probabilità si può raggiungere l'intento di impedire un accesso in preparazione, è quella, nella quale lo sviluppo endoglobulare è così progredito, che della sostanza del globulo non rimane che un piccolo orlo (nella quartana verso la fine del secondo giorno di apiressia); però con siffatto procedimento è meno sicura (s'intende data una sola somministrazione di chinina in dose terapeutica ordinaria) l'estinzione dell'infezione e corrispondentemente è minore la difesa rispetto alle recidive.

6º) Come è detto al n. 1, il miglior mezzo per agire sulle nuove generazioni parassitarie, è quello di somministrare la chinina poche ore prima dell'accesso; e si è visto che in tal modo, se non si impedisce il vicino accesso, però con grande frequenza (s'intende nelle classiche forme di terzana e quartana), anche con una sola dose terapeutica ordinaria, si riesce ad estinguere l'infezione.

Dall'insieme delle osservazioni risulta ad ogni modo che il precetto più razionale per ottenere con sicurezza l'estinzione dell'infezione è quello di non accontentarsi di una sola somministrazione del rimedio, ma di insistere per alcuni giorni di seguito. La razionalità di questo precetto apparisce manifesta quando si tenga conto del fatto, tante volte rilevato, che lo stadio, nel quale i parassiti malarici sono più sicuramente colpiti dal farmaco anti-malarico è quello del così detto stato nascente; ora, per ottenere che nessuna colonia nuova, sia pure rappresentata da pochi parassiti, sfugga all'azione del rimedio evidentemente è necessario fare in modo che, per alcuni giorni di seguito, circoli nel sangue una sufficiente quantità del rimedio medesimo.

7º) Quanto alle febbri di vario tipo, legate alla presenza nel sangue delle così dette semilune e le loro derivazioni (piccole amebe endoglobulari punto e scarsamente pigmentate, flagellati, forme globose, ecc.), per ora io non posso che rinnovare il precetto di continuare per settimane la quotidiana, non interrotta, somministrazione di mediocri dosi di chinina.

In conclusione, fra i vari precetti che, per l'uso della chinina sono diffusi fra i clinici, si può adunque ritenere che quello di fare la somministrazione poche ore prima dell'accesso, apparisce in linea assoluta il più razionale, essendo quello che include la maggiore pro-

babilità di ottenere, con una sola dose, l'estinzione dell'infezione; è però sempre indicata la ripetizione della prescrizione. Sarebbe invece assolutamente irrazionale la somministrazione di una sola dose di chinina fatta, secondo altro precetto, o ad accesso finito od anche più innanzi del periodo di apiressia, perchè, mentre tal modo di usare il rimedio potrebbe avere per effetto (pel disordinamento, o per parziale distruzione della generazione parassitaria) un'apparenza di guarigione esporrebbe con grandissima probabilità alla recidiva. Questa maniera di somministrazione potrebbe ad ogni modo acquistare carattere di razionalità, a condizione di ripetere la prescrizione, così da assicurare la presenza della chinina nel sangue fino al nuovo accesso ed anche più oltre. Il ripetere la prescrizione per 2 o 3 volte è in ogni caso assolutamente richiesto per la garanzia dell'estinzione dell'infezione.

Tutto questo è in armonia colle conoscenze, che si posseggono sul contegno della chinina entro l'organismo; che se, riguardo a taluni punti, a tutta prima par di ravvisare un disaccordo, un più attento esame dei dati, fa comprendere che questo è solo apparente. Per esempio, come la chinina riesca a spiegare la più efficace sua azione nelle febbri malariche, se amministrata 3, 4, 5, ore prima dell'accesso, indipendentemente dal fatto che all'effettuarsi della sporulazione (inizio dell'accesso) i parassiti si trovano liberi nel plasma, nudi, risulta anche dalla conoscenza che la chinina, somministrata per bocca colla regola ora detta, deve appunto in massima quantità trovarsi nel sangue presso a poco in coincidenza col periodo della sporulazione. Il KERNER ha infatti dimostrato « che la massima quantità relativa di chinina ingerita circola nel sangue entro le prime sei ore dall'ingestione » (1).

L'inefficacia parziale o completa in molti casi da noi verificata, quando la somministrazione era fatta a distanza del periodo della segmentazione e più specialmente quando i parassiti trovavansi nello stadio di giovani amebe endoglobulari, è pure in armonia con quanto si sa sulla rapida eliminazione della chinina dell'organismo; la quale eliminazione può dirsi incominci quasi subito dopo l'introduzione. E merita d'essere notato che la diversa via d'introduzione (per bocca, per via ipodermica, per iniezione nelle vene, per enteroclismi), sotto questo rapporto, non ha grande influenza: SCHWENGERS e BINZ e KERNER ritrovarono la chinina nelle urine 15 minuti dopo l'introduzione per bocca; secondo THAN e KERNER, dopo 36-48 ore tutta la chinina presa (cloridrato) è di nuovo eliminata. BACCELLI ha pure

(1) KERNER. *Arch. f. d. ges. Physiologie*, 1870, vol. 3, pag. 100.

verificato come 10 minuti dopo l'iniezione endovenosa ottenevasi una reazione evidente dell'alcaloide nelle urine e 22 ore dopo esisteva ancora abbondante la quantità di chinina nelle urine. Alla sua volta BACCELLI particolarmente rileva « come l'eliminazione della chinina *iniettata per le vene*, per rapidità e durata non differisce dall'eliminazione della chinina introdotta per altre vie e specialmente per la via ipodermica »; infatti, mentre, come s'è detto, egli ottenne « una reazione evidente dell'alcaloide nelle urine, dieci minuti dopo le iniezioni introvenose nella somministrazione per via ipodermica trovò « la reazione notevole pure dopo dieci minuti, e persistente 24 ore dopo, e più, fino a 48 ore; e per bocca, da 20 minuti a 32 ore » (1).

Coi quali risultati anche si accordano quelli di LEPIDI-CHIOTI (2) il quale vide riapparire la chinina nelle urine « dopo 13-15 minuti, quando venne data per iniezione ipodermica; dopo 15-17 minuti, se somministrata per bocca (essendo buone le vie di assorbimento); dopo 20-25 minuti, quando per enteroclisma ritenuto dal paziente ».

Una così rapida eliminazione, mentre spiega gli insuccessi od i successi parziali, dà ragione altresì del precetto, sul quale ho creduto di dover insistere, di far sempre succedere parecchie somministrazioni del farmaco antimalarico a dosi relativamente generose e ad intervalli non lunghi.

Questi stessi dati, cui si riferiscono le considerazioni quì fatte e particolarmente gli insuccessi parziali od assoluti che si hanno allorquando colla somministrazione della chinina si risale verso i primordi dello stadio endoglobulare, potrebbero invece esser trovati in disaccordo con quanto risulta dalle esperienze dello stesso KERNER, di BINZ e di BACCELLI sulla persistenza della chinina nell'organismo; ma come dissi, il disaccordo è soltanto apparente. A 32 (BACCELLI), a 36-48 ore (KERNER-BINZ) e perfino a 70 ore (KERNER, pel solfato di chinina), può bensì trovarsi ancora della chinina nell'organismo; ma poichè l'eliminazione già incominciata dopo 10-15 minuti, è naturale che al momento, nel quale la chinina è necessaria per agire sulle nuove generazioni parassitarie, la sua proporzione sia già troppo al di sotto di quella voluta per poter agire efficacemente sull'intera colonia parassitaria nascente. Importa affermare che, per ottenere un'azione efficace sui parassiti, non basta la presenza di chinina nella circolazione, ma occorre una determinata proporzione del farmaco. Su ciò parlano, nel modo più esplicito, le esperienze di BACCELLI, il

(1) BACCELLI, l. c. pag. 10.

(2) LEPIDI-CHIOTI. *Sull'assorbimento ed eliminazione della chinina. Ricerche sperimentali. Morgagni*, 1880.

quale ebbe insuccessi perfino con 60-70 centig. di cloridrato di chinina direttamente iniettati nelle vene, tanto che dovette convincersi della necessità di attenersi, anche per le iniezioni intravenose, alla dose di un grammo. In proposito, rilevando la necessità della proporzione egli dice: « Questa dose, che da noi sarebbe stata riconosciuta non inferiore ad un grammo, verrebbe a corrispondere, in rapporto con la massa del sangue, precisamente di 1 per 5000.

S'intende che queste osservazioni di BACCELLI si riferiscono alle forme più gravi di infezione malarica, anzi particolarmente alle perniciose.

* * *

Altro punto che, nel trattare questo materiale di studio, si impone alla nostra considerazione è quello del meccanismo o della ragione ultima dell'azione della chinina sulle febbri malariche. Veramente tale argomento non ha più il carattere di grande attualità, che aveva non solo molti anni; ma è pur vero che le relative controversie sono tutt'altro che esaurite. Vediamo, anzi, come da clinici e farmacologi, una nuova discussione sull'argomento sia considerata tuttora opportuna. E se ora il campo appare diviso fra quelli che vogliono riferire l'efficacia della chinina contro gli accessi febbrili di malaria all'azione di tale farmaco sul sistema nervoso, e quelli che, senza altro, spiegano tale efficacia colla potente virtù antiparassitaria, fino ad un'epoca abbastanza vicina può dirsi che, invece, la prima di tali teorie, in vario modo formulata, era assolutamente predominante.

La forma sotto la quale la *teoria nervosa* venne più diffusamente discussa ed accettata è quella che, in una pubblicazione del 1865, troviamo da BRIQUET delineata colle seguenti parole: « l'influenza della chinina non può esercitarsi che sul sistema nervoso; quindi non rimane più che a ricercare in qual modo si produce tale influenza (1) » e che lo stesso autore più tardi completava come segue: « Il est, ce me semble, assez facile, de deduire l'action antipériodique de la quinine. En effet il va se produire, par l'intermédiaire de l'ensemble nerveux, un acte assez complexe auquel ses divisions principales prendront part. La quinine arrive, par ses propriétés légèrement excitantes, du debut elle met le trouble dans l'action synergique qui prépare l'accès, par sa propriété stupéfiante, hyposthénisante, de la fibre nerveuse, elle met celle-ci hors d'état de compléter les mouvements de réaction;

(1) P. BRIQUET. *Traité thérapeutique du quinquinina*, 2ª ediz. PARIS, 1865.

les nerfs périphériques cessent alors d'agir, le frisson et le malaise général ne se produisent pas (1) ».

Come è noto, la dottrina *nervosa* venne, dopo BRIQUET, con ulteriori dettagli sviluppata, tanto che ha potuto essere più concisamente e più nettamente formulata così: «la febbre intermittente, i suoi accessi tipici e le sue conseguenze dipendono da una nevrosi del simpatico. La chinina la guarisce tonicizzando il simpatico contro l'azione del veleno o deprimendone la morbosa eccitabilità riflessa ».

Contro siffatta teoria ed in favore di quella antiparassitaria, sostenne una vera campagna il BINZ con una serie di pubblicazioni sue e di suoi allievi; ma, nè l'osservazione che la guarigione della malaria accade in un tempo nel quale il sistema nervoso non è alterato o senza che esso si mostri minimamente modificato dalla chinina; nè l'obiezione che manca la dimostrazione che la chinina, in dosi non venefiche, operi in qualche modo sul simpatico (BINZ), nè la dimostrata possibilità che la chinina vale a prevenire le manifestazioni della malaria, poterono acquistare valore decisivo nella controversia. Questi ed altri argomenti diedero bensì forza a coloro, che inclinavano ad attribuire alla chinina una virtù antiparassitaria, ma non tolsero che l'opposta dottrina continuasse ad avere de' convinti sostenitori. Ciò facilmente si spiega quando si consideri che, dopo tutto, anche la dottrina della natura parassitaria dell'infezione malarica fino a pochi anni fa in realtà non era che un'ipotesi. Ed è da considerare che la chinina che la continuata successione di dati contraddittori sui creduti rappresentanti parassitarî della malaria, non potevano non creare diffidenze intorno a quella dottrina, diffidenze rinforzate dal non essere mancate le osservazioni cliniche, dirette a fornire la prova che i parassiti, la cui esistenza nel sangue dei malarici veniva erroneamente ammessa, erano scomparsi sotto l'influenza della chinina (2).

Ma ormai siffatte diffidenze non hanno più ragione d'esistere, giacchè difficilmente potrebbe trovarsi argomento di patologia nel quale le conoscenze siano altrettanto precise, come quelle che si posseggono riguardo all'infezione malarica, nella quale i fatti veramente si svolgono con leggi determinabili quasi con esattezza matema-

(1) P. BRIQUET. Réflexions sur le mode d'action des sels de quinine. *Bulletin général de thérapeutique*, 1872, LXXXIII, 341.

(2) Di uno fra gli episodi concernenti la storia di microrganismi, che si supposero rappresentanti dell'infezione malarica, io dovetti occuparmi nel lavoro seguente:

C. GOLGI. Intorno al preteso « bacillus malariae » di KLEBS, TOMMASI-CRUDELI e SCHIAVUZZI. *Archivio per le scienze mediche*, vol. XIII. 1889. Ueber den angeblichen Bacillus malariae von KLEBS, TOMMASI-CRUDELI und SCHIAVUZZI. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, Band IV.

tica e in cui, come risulta anche da questa esposizione, perfino l'azione dello specifico farmaco può essere misurata e limitata, con una sicurezza che ha pochi riscontri. Una così grande precisione di dati non poteva non fornire argomenti decisivi anche rispetto alla controversia sul meccanismo di azione della chinina.

La scomparsa dei parassiti che, in seguito all'uso della chinina, può essere verificata nei malarici, certo è un fatto di qualche importanza in favore della dottrina che attribuisce l'azione della chinina alla sua potenza antiparassitaria, ed è questo anzi uno degli argomenti di cui si vale anche LAVERAN a prova della natura parassitaria *dei corpi pigmentati* da lui scoperti; ma tale argomento prestasi a facili obiezioni, a quella, per esempio, che il fatto non ha luogo in tutte le forme di malaria e che la sua verifica spesso richiede speciali condizioni. Viceversa, uno fra i dati, sui quali ho maggiormente insistito nelle osservazioni che han fornito l'argomento di questo studio, a mio avviso include un argomento ineccepibile contro la dottrina *nervosa* sull'azione della chinina ed in favore della dottrina *parassitaria*.

La chinina (solfato o cloridrato), se somministrata in tempo opportuno, per cui arrivi in circolazione quando il parassita trovasi in condizioni tali per cui esso può difendersi dall'azione del farmaco medesimo, come appunto accade in quello stato che potrebbe dirsi di incapsulamento che precede la sporulazione, allora, per quanto alta ne sia la dose, qualunque sia la via di introduzione, essa, mentre pur troverebbesi nelle migliori condizioni per spiegare la sua influenza sul sistema nervoso, rimane invece in modo assoluto impotente di fronte al processo febbrile: poichè la sporulazione non è impedita, l'accesso insorge come se nessun farmaco fosse entrato nell'organismo, essendo esclusivamente al fatto della contemporanea sporulazione di molti parassiti che è legato il processo febbrile. In condizioni siffatte, però, la chinina spiega la massima sua azione sulla nuova generazione parassitaria, la quale, invadendo il sangue, porterebbe con sè ulteriori accessi.

Ed è solo a condizione di tale soppressione che, nella quartana tre giorni prima del nuovo accesso, e nella terzana due giorni prima, vengono impediti gli accessi febbrili, i quali corrispondentemente avrebbero luogo 2-3 giorni più tardi. Una più decisiva prova essere solo per la sua azione antiparassitaria e non per l'ipotetica azione sul sistema nervoso, che la chinina spegne le febbri intermittenti mala riche, difficilmente potrebbe essere ottenuta.

Tutto questo, ad ogni modo, non rappresenta che una tappa nel progresso delle nostre conoscenze sulla causa del processo febbrile negli accessi malarici e sul modo d'agire del farmaco antimalarico.

Infatti coll'escludere, da una parte, che il meccanismo dell'azione della chinina debba ricercarsi in un'influenza, che tale farmaco esercita sul sistema nervoso e coll'asserire dall'altra, che il processo febbrile è legato ad un fatto, che insorge in coincidenza di ben determinata fase della vita dei parassiti malarici (riproduzione per sporulazione), noi non abbiamo ancora detto di quale natura sia il legame che intercede tra la fase parassitaria in discorso e l'improvvisa insorgenza dei fatti che caratterizzano il processo febbrile. Un'ipotesi quì s'impone, ed è che a questo punto si svolgono dei fatti chimici, verosimilmente provocati da un materiale che si rende libero dai parassiti, in coincidenza e per effetto della segmentazione, e che da tali fatti dipenda e il rapido salire della temperatura e le alterazioni nel ricambio, e tutto quanto, in dipendenza dell'aumento della temperatura, concorre a caratterizzare il processo febbrile.

Non mi permetterei di mettere qui in campo questa ipotesi, per quanto essa acquisti verosimiglianza da una serie di collaterali conoscenze, che ormai sono patrimonio della patologia (ad es. quelle dei veleni chimici, aventi proprietà pirogene, ora conosciuti quali prodotti del ricambio di altre classi e specie di microrganismi), se anche riguardo al microrganismo parassitario della malaria, a quest'ora io non mi trovassi in possesso di taluni dati di fatto. Su questo punto mi limito a ricordare un'osservazione incidentale registrata in uno dei precedenti miei lavori sulla malaria (1). In quel lavoro, dopo aver detto che se nell'andamento dell'infezione la quantità dei parasiti malarici è discesa ad un *minimum* il cui livello non è con precisione determinabile (probabilmente variando esso nei diversi individui), allora essi diventano impotenti a produrre nel sangue il *grado di alterazione valevole a provocare l'accesso febbrile*, ed a documentare l'asserzione qui inclusa in speciale nota, io metteva in rilievo « *l'alterazione del colore del sangue* (*passaggio del color rosso vivo al color rosso cupo*) *che in diverso grado si verifica nel periodo in cui sta svolgendosi il processo di segmentazione o periodo di graduale salita della febbre, alterazione che può facilmente essere veduta nella goccia di sangue estratta da un polpastrello colla puntura di uno spillo* »... S'intende che tale alterazione è tanto più evidente e più accentuata, quanto più la generazione parassitaria in via di sviluppo è abbondante, sicchè molto numerosi siano i parassiti che contemporaneamente entrano in sporulazione.

(1) C. GOLGI. Ancora sull'infezione malarica. *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia*; adunanza del 5 giugno 1886 ed estratto della *Gazzetta Ufficiale degli Ospedali*, n. 53, 1886, pag. 9.

Su questo, voglio aggiungere un dettaglio, che più volte ho potuto verificare fin dai miei primi studî sull'infezione malarica: quando la colonia parassitaria è assai numerosa, esaminando il sangue in coincidenza del primo elevarsi della temperatura, non è difficile trovare forme mature ed in procinto di segmentarsi, contenute entro globuli ben conservati, nei quali, cioè, v'ha ancora un discreto orlo di sostanza globulare e il caratteristico colore dell'emoglobina (1). Ebbene durante l'osservazione microscopica, ho parecchie volte sorpreso un istantaneo scoloramento completo di quel cerchio globulare, coincidendo tale improvviso fatto col completarsi del processo di sporulazione.

Che codesti fatti siano da riferirsi ad un'azione chimica sviluppata da un materiale, che si rende libero nel momento in cui va in atto la sporulazione, è ovvio il supporlo: su questo punto io non posso a meno di deplorare che i mezzi d'analisi, di cui posso disporre, non m'abbiano permesso di spingere più oltre le mie osservazioni anche su questo indirizzo. Però, dev'essere qui ricordato come l'idea del fatto chimico, sul quale volli richiamare l'attenzione nel lavoro, che ho dianzi citato, sia in perfetta armonia col concetto che molto tempo prima che tanta luce fosse fatta sulle conoscenze eziologiche e cliniche sulla malaria, BACCELLI, colla geniale intuizione del clinico consumato nello studio degli ammalati, ha saputo sviluppare. Dopo aver detto, nel discutere dell'azione della malaria, che questa è «inesorabilmente ostile ai globuli rossi» BACCELLI precisava tale azione complessa qualificandola « una progressiva iattura *chimica* e *morfologica* del sangue » e, approfondendo ancora di più il suo pensiero, paragonava la prima di queste alterazioni « a quella che i globuli rossi subiscono per narcosi carbonica » (2).

Migliore accordo tra i concetti emanati dall'osservazione clinica profonda ed i dati di fatto, risultanti dal lavoro analitico dei nostri giorni, difficilmente si potrebbero trovare.

* * *

A proposito del modo col quale la chinina spiega la benefica sua azione nell'infezione malarica, un altro punto vuole ancora essere brevemente considerato, ed è se nella guarigione che ottiensi mercè la somministrazione della chinina spetti una parte, più o meno diretta,

(1) C. GOLGI. FIG. 34 della Tav. corredante il lavoro: Sull'infezione malarica, ecc. 1886. Sur l'infection malarique. *Archives italiennes de Biologie*. Vol VII.

(2) G. BACCELLI. La perniciosa. Lezione clinica. Estratto dalla *Gazzetta medica di Roma*. Anno IX, pag. 17, 20.

ai globuli bianchi, in virtù delle proprietà fagocitarie di cui sono dotati. Un'azione in questo senso da parte dei globuli bianchi, naturalmente farebbe supporre una più energica distruzione dei parassiti da parte di tali elementi.

Veramente, se tiensi conto delle osservazioni di BINZ, di SCHARREMBROICH, di KERNER, di GELTOWSKI (1), ecc. tendenti a dimostrare che sotto l'influenza della chinina i globuli bianchi perdono la facoltà di muoversi, o per lo meno, in essi viene tale facoltà di molto attenuata, la supposizione che la guarigione ottenuta per effetto di chinina sia in qualche parte da riferirsi a fagocitismo eventualmente accentuato, potrebbe sembrare del tutto infondata. Se non che, dal momento che al fagocitismo si è attribuita una parte attiva di primo ordine nella distruzione dei microrganismi in genere e nella guarigione delle corrispondenti malatie infettive; dal momento che classici fatti di fagocitismo sono facilmente verificabili anche nella malaria, l'ipotesi di cui sopra non può dirsi in alcun modo ingiustificata.

In speciale lavoro « il fagocitismo nell'infezione malarica » (2) io ho richiamata l'attenzione anche sulla parte che spetta ai globuli bianchi nello svolgimento del processo morboso malarico, formulato, coll'appoggio di accurate osservazioni, la seguente legge: « il fagocitismo è processo che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione che si compie con precisabili modalità in corrispondenza di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed in determinato periodo di ciascun accesso febbrile ».

Nel sangue circolante, invano cercherebbersi manifestazioni di fagocitismo rispetto a' parasiti malarici, allorquando questi si trovano nel loro stadio endoglobulare e anche quando trovansi nelle fasi che precedono la perfetta maturazione; viceversa, abbastanza facilmente si possono sorprendere i fatti di fagocitismo quando i parassiti, arrivati a maturazione, stanno per segmentarsi od è già avvenuta la segmentazione. Essi incominciano con l'insorgere dell'accesso, appariscono più spiccati 3-4 ore da tale insorgenza, terminano alcune ore dopo la fine dell'accesso, sebbene anche di poi si verifichino fatti che rappresentano il seguito del processo. I fatti, nel loro insieme, si svolgono in un periodo di 6-8-12 ore; però durante questo periodo nel modo

(1) C. BINZ. Ueber Chinin und Blut, *Archiv. f. Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1873. SCHARREMBROICH e BINZ, *Gentb. f. d. Med. Wiss*, 1867, p. 817, G. KERNER, *Arch. f. d. ges. Physiologie*, vol. 3, pag. 93. APPERT ARNOLD, *Arch. f. path. Anat.*, 1877, vol. 71, p. 11. ENGELMANN, *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1885, pag. 147. BINZ. *Arch. f. experimentelle Path. und Pharmacologie*, 1877, vol 7. SCARRENBROICH, Idem, vol. 12.

(2) C. GOLGI. Il fagocitismo nell'infezione malarica. *Riforma medica*, maggio 1888.

di presentarsi delle forme fagocitarie notansi differenze, la cui regola di discussione costituisce altra fra le note caratteristiche del processo. Nel periodo di sviluppo dell'accesso, è ovvio il sorprendere de' globuli bianchi contenenti, tanto intere forme malariche in via di segmentazione (forme a margherita od a rosetta), o già disgregate (glofetti allontanati dalla corrispondente massa pigmentale e sparsi entro il protoplasma dei globuli bianchi), quanto isolate masse di pigmento (uniche o parecchie entro un solo globulo bianco), masse che, rimaste libere dopo il compimento della segmentazione, vennero allora inglobate dai globuli bianchi. È reca veramente sorpresa la reciproca attrazione del parassita rispetto al protoplasma dei globuli bianchi, o, viceversa l'azione di questo su quelli; nel campo del microscopio tale fatto si estrinseca qualche volta a distanze assai rilevanti, verificandosi allora che le masse pigmentali od il corpo parassitario sieno per così dire afferrati da una lunga e sottile espansione del protoplasma del globulo bianco. Ma l'azione dissolvente o digerente del protoplasma dei globuli bianchi sul pigmento e sulle forme malariche non tarda a manifestarsi, svolgendosi entro un limitato numero di ore, e l'espressione di azione siffatta si ha nelle graduali trasformazioni che, ripetendo l'esame a brevi intervalli, si possono verificare nelle sostanze inglobate: mentre nel principio del periodo fagocitario incontrarsi globuli bianchi con forme malariche intere o nello stadio di pronunciata divisione delle spore, nelle ore successive, invece, incontransi globuli bianchi contenenti le stesse forme in stato di disgregazione sempre più avanzata, fino a ridursi allo stato di finissime granulazioni di pigmento: dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, col successivo accesso.

Nelle febbri quartane e terzane tipiche, la scena ripetesi entro un periodo così ben determinato e con tale regolarità, che si può avere sempre la certezza di scoprire qualcuna delle forme in discorso; potendosi anzi da ciò trarre criterio per giudicare essere preesistito l'accesso febbrile ed approssimativamente da quante ore.

Che questi fatti, dai quali risulta che, in corrispondenza di ciascun accesso non soltanto i globuli bianchi distruggono i prodotti di regressione dei parassiti, ma anche certa quantità di parassiti medesimi, abbiano una certa importanza nel decorso dell'infezione malarica, parmi evidente; anzi, che in corrispondenza di ciascun accesso abbia luogo codesta parziale distruzione di parassiti, è necessità ammetterlo per poterci dare una ragione dell'andamento dei casi.

È infatti evidente che, se tutti i parassiti malarici, periodicamente arrivanti a maturazione, completassero invariabilmente il loro

ciclo in modo che tutti gli 8-12-20 e più giovani parassiti risultanti dalla sporulazione dovessero invadere altrettanti globuli rossi, per ricominciare il ciclo, ogni febbre intermittente malarica, dovrebbe con regola costante aggravarsi, sì da trasformarsi in perniciosa. Ora, la regola, almeno quì da noi, è precisamente l'opposta; vale a dire, il caso più comune è che l'infezione tenda ad attenuarsi, e qualche volta ad estinguersi: sono adunque i globuli bianchi che, in corrispondenza di ciascun accesso, forse per un aumento della loro attività dovuta alla stessa temperatura febbrile, provvedono alla distruzione di un cospicuo numero di parasiti.

Quanto alla diffusione e al grado con cui il processo fagocitario svolgesi nell'organismo dei malarici, si presenta ovvia la supposizione che quello, che possiamo verificare nel sangue circolante, non sia che un piccolo lato di tutto il quadro, il quale verosimilmente svolgesi in misura ben più larga nella milza, nel midollo delle ossa e forse nel fegato. Per la milza questa supposizione certamente corrisponde al vero; infatti una serie di punture spleniche da me eseguite in corrispondenza dei diversi periodi degli accessi febbrili, ed anche durante l'apiressia, mi ha fornito l'opportunità di verificare che, soprattutto nelle fasi iniziali degli accessi, nella polpa splenica le varie forme fagocitarie di regola sono in proporzione di gran lunga maggiore che nel sangue circolante, e che veramente spesso vi abbondano le grandi cellule contenenti cospicuo numero di globuli melanici. Rispetto al fegato, invece, l'unico caso di puntura all'uopo eseguita certo non mi autorizzerebbe ad ammettere che in tale organo i parassiti malarici si trovino in quantità maggiore che nel sangue circolante. Nel ricordare la importante parte spettante al midollo delle ossa nei processi ematologici normali e morbosi, si può pensare che i fatti fagocitari svolgansi altresì, e forse in prevalente misura, anche nel midollo delle ossa; ma ciò non può dirsi che per induzione, trattandosi di organo sottraentesi all'osservazione clinica. È però vero che l'induzione è avvalorata dai reperti anatomo-patologici.

Se non che, tutti questi fatti accadono, per così dire, normalmente in corrispondenza di tutti gli accessi febbrili da malaria. Di essi, come si è detto, è duopo tener conto per poter spiegare come gli accessi, anzichè aumentare, di regola tendono ad attenuarsi; al più, ricordando l'osservazione mia, che nei casi con spiccata tendenza alla guarigione spontanea le forme fagocitarie presentavansi in maggior numero, potrebbe essere sospettato un rapporto tra il fagocitismo e la guarigione spontanea, così frequente fra noi, per semplice influenza delle migliorate condizioni igieniche degli ammalati; ma, viceversa, nulla sin qui ne autorizza ad ammettere che

anche la guarigione ottenuta per influenza di chinina, sia in qualche legame col processo fagocitario.

Due possibilità qui si presentano: l'una, che analogamente a quanto accade nello spontaneo estinguersi dell'infezione, la guarigione provocata dalla chinina sia per avventura favorita da un aumento della proprietà fagocitaria dei globuli bianchi, da che potrebbe derivare una rapida distruzione dei parassiti malarici; l'altra, avente per fondamento le note sperienze di Binz, ecc. intorno all'azione paralizzante della chinina sui movimenti ameboidi dei globuli bianchi che, viceversa, per effetto della chinina, il fagocitismo sia abolito o scemato, sicchè esso, nulla abbia a che fare, in senso attivo, colla guarigione. Le osservazioni che, avendo in mente siffatta questione speciale, vennero da me istituite, mi portano ad escludere l'una o l'altra delle qui accennate ipotesi.

Negli ammalati sottoposti alla cura chininica, ho potuto frequentemente sorprendere delle classiche forme fagocitarie anche quando l'ammalato certamente trovavasi sotto l'azione del rimedio; devo perciò recisamente escludere l'ipotesi, armonizzante cogli studi di Binz, che in corrispondenza degli accessi febbrili da malaria, la chinina sopprima l'azione fagocitaria dei globuli bianchi; però negli ammalati in condizioni identiche certo non si possono verificare fatti che dinotino un aumento dei fenomeni fagocitari, ed è per questo che devo qui escludere che il fagocitismo abbia una parte attiva nella guarigione per chinina. L'unico fatto che in taluni casi parvemi di dover segnalare in seguito alla somministrazione della chinina, è che i fatti di fagocitismo si pronunciassero più tardi che nelle circostanze ordinarie.

Devo pertanto ritenere che l'azione fagocitaria dei globuli bianchi non ha una parte *attiva* nell' uccisione dei parassiti malarici, per una maggior energia per avventura da essi acquistata nella guarigione per chinina; che, viceversa, l'azione fagocitaria dei globuli bianchi entri in scena dopo l'uccisione dei parassiti malarici fatta dalla chinina, a questo punto compiendo i globuli bianchi la funzione di distruggere i materiali estranei circolanti nel sangue.

Mentre rilevo che l'affinità o speciale attrazione tra il protoplasma dei globuli bianchi ed i parassiti si manifesta solo in corrispondenza di determinate fasi dello sviluppo di essi, credo non inutile dichiarare che la parola *fagocitismo* venne da me adoperata solo per esprimere il fatto dell'inglobazione di materiali morti, od anche vivi, da parte dei globuli bianchi e la successiva distruzione dei materiali medesimi. In ciò non ravviso che una funzione dei globuli bianchi, funzione la quale nulla ha a che fare col concetto teologico – lotta per l'esistenza – che si volle includere nella parola fagocitismo.

SULLE FEBBRI MALARICHE ESTIVO-AUTUNNALI DI ROMA

LETTERA

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL' UNIVERSITÀ DI PAVIA

A

GUIDO BACCELLI

PROFESSORE DI CLINICA MEDICA NELL' UNIVERSITÀ DI ROMA

SULLE FEBBRI MALARICHE ESTIVO-AUTUNNALI DI ROMA (1)

LETTERA

DEL

Dott. CAMILLO GOLGI

PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA NELL' UNIVERSITÀ DI PAVIA

A

GUIDO BACCELLI

PROFESSORE DI CLINICA MEDICA NELL' UNIVERSITÀ DI ROMA

ILLUSTRE E CARO COLLEGA,

Dopo avere largamente approfittato dell'ospitalità che tu – ispirato da quell'alto sentimento scientifico, pel quale così insistentemente hai proclamato la necessità di un'alleanza sempre più stretta fra Clinica e Laboratorio – mi hai concesso nel tuo Istituto, affinchè potessi soddisfare il desiderio di meglio conoscere, per mia propria esperienza, le speciali forme di infezione malarica che nella stagione estiva dominano in Roma, sarebbe mio dovere farti un po' di rendiconto di quanto nello stesso tuo Istituto ho veduto e studiato. Ma poichè, nel chiedere la scientifica tua ospitalità, unico mio intendimento fu quello di vedere e toccare con mano forme cliniche che io non avevo mai avuto l'opportunità di studiare, mentre da parte tua sono state oggetto di profondi studi e magistrali descrizioni; poichè di tali verifiche, nel periodo relativamente brevissimo che passai nella tua Clinica, ho dovuto particolarmente occuparmi, non è certo il caso che pur mi attenti a toccare, io, nel riguardo clinico, il delicato argomento.

Pertanto, dopo aver dichiarato che ho raggiunto lo scopo, che mi era prefisso, di vedere in atto, al letto dell'ammalato, i processi e le manifestazioni che caratterizzano la così detta malaria estiva, per tal maniera ancor una volta constatando l'esattezza delle tue descrizioni, potrei senz'altro chiudere la mia relazione !... Se non che, quando venni a Roma per rischiarare le mie idee sulle forme speciali di questo gruppo di febbri malariche, io non potevo ignorare, anche per quanto trovasi registrato nei rendiconti dei Congressi medici, come, fra gli studiosi di costì, esistessero ed esistano delle divergenze scientifiche nel modo di interpretare,

(1) Estratto dalla *Gazzetta Medica di Pavia*. Anno II, novembre-dicembre 1893.

massime nel riguardo parassitologico, le manifestazioni e la patogenesi della malaria estiva; soprattutto non potevo ignorare come la Clinica, *coll'autorevole tua voce, mentre aveva pur accolto con plauso, ampiamente confermandole, le mie descrizioni e le mie leggi – queste anzi illustrando col più importante fra i dati sperimentali, quello della riproduzione, in individui sani, mercè le inoculazioni, degli speciali tipi di febbri malariche colle corrispondenti specie parassitarie – viceversa aveva proclamato di non trovar accettabile la dottrina parassitologica quale, colla semplice applicazione delle mie leggi, rispetto alla malaria estiva era stata sviluppata da un gruppo di studiosi; nè potevo ignorare, infine, le critiche ed i dati di fatto che a questa dottrina tu avevi contrapposto.*

In questo stato di cose, è naturale che, mentre seguivo lo svolgimento dei quadri clinici, dallo stesso mio istinto di osservatore e dall'indole de' miei studi abituali fossi trascinato a fermare la mia attenzione anche su taluni punti specialissimi, ma pure di essenziale importanza (rispetto alla dottrina), relativi allo svolgimento dei reperti ematologici in rapporto collo stesso quadro clinico, affine di crearmi, anche su questi punti, una convinzione personale, all'infuori di qualsiasi preconcetto. Ciò dichiarato, credo di non potermi proprio esimere dall'esporre a te le convinzioni, che, da quanto ho osservato, s'andarono in me formando sulle questioni più dibattute. Trattasi di impressioni, *e poichè, pel momento, io non potrei fare un'esposizione analitica, precisamente sotto il titolo di* impressioni *permettimi che, colle seguenti pagine, io sottoponga al tuo giudizio il mio modo di considerare le febbri estivo-autunnali.*

Pavia, Ottobre 1893.

C. Golgi.

I.

Nei miei precedenti lavori sui tipi classici di febbri intermittenti malariche, ho avuto la fortuna di verificare, tra l'altro, i seguenti fatti fondamentali, cioè:

1º) Lo sviluppo gradualmente progressivo, anzi ciclico (dalle piccolissime amebe, senza pigmento, alla riproduzione per segmentazione), delle forme già conosciute come caratteristiche dell'infezione malarica, presentando con ciò l'argomento più dimostrativo in favore della natura parassitaria di quelle forme;

2º) La corrispondenza dello sviluppo ciclico dei parassiti malarici colla successione periodica degli accessi febbrili;

3º) Il costante rapporto dei singoli accessi collo sviluppo, maturazione e riproduzione di una generazione parassitaria, dando così la soluzione del problema, origine di tante ipotesi, dell'intermittenza degli accessi febbrili malarici;

4º) Il fatto che ai diversi tipi fondamentali classici di febbre intermittente, corrispondono specie o varietà diverse (per note così morfologiche che biologiche) di parassiti malarici, ciò che, coi dati precedenti, rendeva possibile un razionale raggruppamento di molte fra le descritte varietà dei tipi classici di febbre intermittente. Tale raggruppamento venne da me concepito nel senso che parecchi fra gli stessi tipi, possono, in base al criterio parassitologico, essere riferiti ad un tipo fondamentale, risultando ad esempio (come fin dai primi miei studi io ho fatto rilevare), che molte quotidiane non sono che delle quartane triplicate oppure delle terzane duplicate, ecc., ecc.

Ma d'altra parte ho appreso, che le osservazioni e le leggi mie, mentre erano riconosciute esatte dalla grandissima maggioranza dei patologi e clinici, ed ottenevano le più ampie conferme, viceversa da parte di alcuni fra gli autorevoli osservatori, che avevano fatto speciale campo delle loro ricerche, quanto mai pazienti ed accurate, la malaria di Roma, non soltanto incontravano viva opposizione (1), ma erano state dichiarate addirittura non rispondenti al vero.

(1) Lasciando a parte talune precedenti ed anche successive negazioni recise, devo ricordare come ancora nel 1889 (XIII Congresso dell'Associazione Medica Italiana; settembre 1889) il Prof. CELLI ha creduto di dover dichiarare che il rapporto tra lo sviluppo ciclico del parassita malarico ed il ciclo febbrile, rapporto da me dimostrato fin dal novembre 1885 così per la quartana come per la terzana « non può essere accettato in modo tanto assoluto.... » che per ciò « debba essere ancora studiato ».

Dopo ciò, io non poteva non provare una grande e legittima soddisfazione, quando appresi che, dagli oppositori cui dianzi ho accennato, le leggi e le osservazioni mie, non soltanto erano pur state pienamente confermate, ma avevano ben anco ottenuto una più ampia applicazione.

Mediante perseveranti ricerche, si era infatti giunti a verificare che la legge del ciclo parassitario trovava un'esatta applicazione anche alle così dette febbri estivo-autunnali di Roma, il cui speciale modo di decorrere, precisamente aveva potuto esser messo in rapporto colla particolare biologia (ciclo entro 24 ore) delle note piccole amebe endoglobulari (plasmodii di MARCHIAFAVA e CELLI), da prima giudicate caratteristiche dell'infezione malarica in genere.

E mi piacque pure vedere accettato il concetto, per quanto ipotetico, primitivamente in modo geniale da te formulato, che l'accesso febbrile malarico insorga quale conseguenza di un'alterazione chimica dei globuli rossi, alterazione « paragonabile a quella che i globuli rossi subiscono per narcosi carbonica » (BACCELLI: *La perniciosità*), concetto, che coll'appoggio di alcuni dati di fatto, ma senza togliergli il carattere di ipotesi, io tentai ridurre a termini alquanto più concreti, ammettendo che il supposto veleno « si renda libero dai parassiti in coincidenza e per effetto della segmentazione ».

Nella speciale questione sulla asserita dipendenza esclusiva delle febbri estivo-autunnali « dalla piccola forma ameboide col suo ciclo in rapporto cogli accessi febbrili » io dovetti giudicare eccessivo, anzi, in base ai più retti criterî scientifici, non abbastanza giustificato, l'aver voluto proclamare nel modo più reciso « che siccome alla produzione di un dato effetto non devonsi ammettere più enti quando uno soltanto è *dimostrato sufficiente*, così nelle dette febbri, (estivo-autunnali) alle piccole forme ameboidi si deve dare il maggior valore... » (1); ma poichè ciò, in fondo, esprimeva rigorismo nell'applicazione della legge del ciclo, dal momento che il ciclo rapidissimo delle piccole amebe appariva accertato, la descritta parte più o meno attiva di altre forme (le semilune) a me parve potesse esser considerata questione fino ad un certo punto indipendente.

Del resto, prima che s'arrivasse a questa nuova fase di studi, molto facilmente io trovavo la spiegazione dell'opposizione ai miei dati, considerando che gli studiosi che non avevano trovato attendibili le mie osservazioni, non potevano non essere prevalentemente impressionati dai reperti affatto speciali presentati dalle febbri che

(1) A. CELLI e F. SANFELICE. *Sui parassiti del globulo rosso*. Annali dell'Istituto di Igiene nella R. Università di Roma. Vol. I., Fasc. I., pag. 57.

in alcuni periodi predominano in Roma, i quali reperti presentano notoriamente una grande differenza rispetto a quelli delle forme tipiche comuni di febbri intermittenti da me considerate.

* * *

Dalla nuova serie di osservazioni fatte dagli studiosi che, precipuamente dal punto di vista parassitologico s'occuparono della malaria di Roma, è frattanto derivata una separazione netta fra le comuni e classiche forme di febbri intermittenti malariche e quelle, assai più frequentemente irregolari e gravi, che, nei mesi più caldi, dominano dove la malaria è assai intensa. Mentre quelle si vollero chiamare *primaverili*, queste andarono differenziandosi in un gruppo sempre più distinto sotto il nome di febbri *estivo-autunnali*.

Senza negare che, per avventura, la denominazione di *primaverili*, applicata alle febbri terzane e quartane propriamente dette ed ai corrispondenti parassiti, abbia certo valore pratico per Roma, io non so troppo adattarmi alla denominazione medesima, appunto pel suo valore troppo locale. È noto infatti che nella massima parte dei paesi malarici, le forme che si vorrebbero chiamare *primaverili* si presentano in tutte le stagioni.

Queste stesse forme, del resto, e particolarmente la terzana, anche a Roma, anzichè essere esclusive della primavera, forniscono un non insignificante contingente di ammalati anche nei più caldi mesi dell'estate e dell'autunno: sul totale degli ammalati per infezione malarica primitiva, dei quali nell'Ospedale di S. Spirito ho fatto l'esame del sangue nella seconda quindicina di luglio, una metà circa (10 o 12 su 22 o 24) furono di terzana vera o « primaverile ». Anche nel settembre, oltre una metà dei casi osservati, parimenti appartennero alle così dette forme primaverili od alle miste. Ma questa dei nomi non è, per mio conto, questione che meriti d'essere a lungo discussa, mentre tanto interesse ispirano gli studi sul modo di decorrere delle febbri estivo-autunnali e quelli sulla biologia dei corrispondenti parassiti.

Trattasi di cose fra noi risapute, per ciò non è qui il caso di menzionare la parte avuta dai singoli osservatori nello svolgimento di questa recentissima fase degli studi malarici, tanto più che, in un cenno affatto riassuntivo, sarebbe troppo facile cadere in qualche inesattezza. Basterà adunque io ricordi, come da questi nuovi studi, primieramente sia stata messa in luce l'esistenza, in aggiunta alle amebe con ciclo di 2 (terzane) e 3 giorni (quartane), delle amebe a sviluppo così accelerato o rapido, da poter compiere il rispettivo

ciclo nel periodo di 24 ore e quindi capaci di produrre un accesso febbrile appunto ogni 24 ore: ed ecco così dimostrata l'esistenza delle febbri *quotidiane vere*, da mettersi accanto alle quotidiane riferibili a combinazioni della *quartana* (quartana triplicata) o della *terzana* (terzana duplicata). È superfluo il dire che il parassita avente questa così essenziale nota biologica, di completare il suo ciclo entro le 24 ore, risultò rappresentato dalle note piccole amebe endoglobulari, più frequentemente non pigmentate, oppure provvedute, in un periodo avanzato del loro sviluppo, di pochi granellini di pigmento, dotate di più o meno vivace movimento ameboide: le piccole amebe, infine, che han formato l'oggetto delle tante, minute ed accurate descrizioni e riproduzioni con disegno, da parte di MARCHIAFAVA e CELLI.

Dopo la scoperta del ciclo compientesi in tre (quartana) e due giorni (terzana), nessuna idea tanto s'imponeva alla mente di quegli studiosi che avevano seguìto lo svolgimento delle più recenti conoscenze sulla malaria, come quella della possibile esistenza di altre varietà o specie di parassiti malarici capaci di compiere il loro ciclo in un periodo più breve; si può anzi dire che la mancante conoscenza di un parassita capace, col suo ciclo accelerato, di produrre delle quotidiane vere, appariva come lacuna in questo speciale ordine di ricerche; la quale lacuna si presentava tanto più notevole, in quanto che le febbri estive ed autunnali di Roma, aventi in grande prevalenza carattere di quotidiane (per quanto più o meno accidentate, irregolari, prolungantisi), pareva non si prestassero all'applicazione delle mie leggi.

Pertanto, verifica felicissima apparve quella ora accennata del regolare ciclo pur compiuto dalle note piccole amebe, proprie delle febbri malariche estivo-autunnali di Roma e degli altri paesi ove esiste malaria intensa.

Come le piccole amebe caratterizzate da uno sviluppo così rapido, siano state dai diversi osservatori battezzate coi nomi di *amoeba precox*, di *amoeba immaculata*, di ameba a sviluppo rapido o accelerato, di amebe delle febbri estivo-autunnali, di *amoeba febris quotidianae*, è pur risaputo; nè è men noto come ulteriori osservazioni abbiano condotto ad ammettere altra specie o varietà con sviluppo di 48 ore e quindi producente altro speciale tipo di febbre terzana (febbre terzana estivo-autunnale o maligna di MARCHIAFAVA e BIGNAMI).

Fu tutta una serie di lavori che, essendo stati condotti con somma diligenza, non poco hanno contribuito a consolidare e diffondere le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione malarica e che meritamente figurano fra i preziosi documenti illustranti la difficile questione.

II.

Ho dianzi dichiarato, che, date le premesse incluse nelle precedenti conoscenze, sui rapporti tra gli accessi di febbre intermittente malarica e le fasi di vita dei parassiti che si riscontrano nel sangue circolante e che nello stesso sangue attraversano le varie fasi del loro ciclo, se vi fu risultato quasi rispondente ad una necessità scientifica, tale fu appunto quello della verificata esistenza di altra o altre specie o varietà parassitarie che compiendo il loro ciclo entro le 24 ore producessero le *quotidiane vere*.

Ebbene, perchè non confesserò ora, che vivendo in quest'ordine di idee, io provai sentimento quasi doloroso quando appresi che la *Clinica*, e s'intende – quella clinica che, proclamando la necessità di applicare nello studio degli ammalati tutte le possibili risorse, anche di Laboratorio, di tali risorse sa ognora valersi – dopo aver accolto con accentuata diffidenza l'interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali rappresentata dalla nuova applicazione della legge del ciclo, successivamente andava ad essa opponendo una critica stringente, per arrivare, poi, a conclusioni implicanti una negazione abbastanza recisa ! E tanto più io era impressionato, in quanto che la critica, sorretta da un ricco corredo di osservazioni, emanava appunto da te, che avevi accettato le mie leggi e che, a sostegno di esse, pur anco avevi presentato la più fondamentale fra le prove che dalla Clinica e Laboratorio potevano essere fornite!

Affermazioni invero di impressionante gravità a me parvero quelle che figurano nella recente tua pubblicazione: sull'Emoglobinuria non parossistica (1).

Poichè tu hai dichiarato di voler includere in quelle conclusioni il concetto sintetico dell'infezione malarica, quale risulta dall'esperienza clinica, trovo necessario qui riprodurre almeno le principali fra quelle note sintetiche; p. es. queste:

« Che talora si manifestano gravi febbri di natura malarica, senza che nei primissimi giorni sia in alcun modo possibile di ritrovare i microrganismi patogeni nel sangue ».

« Che se questi parassiti finalmente si trovano nel sangue, sono talora in così scarso numero, che rimane escluso qualunque rapporto tra la quantità dei parassiti endoglobulari, da una parte e l'intensità della febbre, dall'altra ».

(1) G. BACCELLI. Ueber einen Fall nicht parosysmaler Hämoglobinurie ecc. Verhandl des XI Congress für Inner Medicin zu Leipzig 1892.

« Che nel sangue si possono trovare molte amebe malariche e tuttavia l'organismo è immune della febbre, la quale non dipende dalla presenza di esse dentro i globuli ».

« Che nell'inizio dell'accesso non si trovano più entro i globuli rossi nè amebe in sporulazione, nè amebe giovani: nulla ! queste ultime cominciano a presentarsi appena a parossismo avanzato ».

« Che nei casi di febbre malarica sperimentale, da me prodotti, taluni, che ben anco si svilupparono in forma grave, non presentarono, nell'inizio, alcuna forma di parassiti endoglobulari, i quali non comparvero che tardi ed in scarso numero ».

« Che la morte per infezione malarica è possibile, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell'ematozoo ».

Non è necessario io faccia qui rilevare che queste conclusioni, mentre sono in profondo disaccordo colle leggi che, riguardo alle comuni forme di febbri intermittenti malariche, sono generalmente conosciute esatte, in pari tempo includono una recisa contraddizione dei fatti che rappresenterebbero le note fondamentali della dottrina, che, intorno alla patogenesi parassitaria delle febbri malariche estivo-autunnali, in questi ultimi anni, in tante pubblicazioni, è stata sviluppata (ciclo rapido e rapidissimo delle amebe estivo-autunnali).

Se di fronte a così fondamentali contraddizioni, io non seppi difendermi da taluni dubbi, ciò sembrami non sia avvenuto senza almeno un'apparenza di fondamento.

Infatti, dal momento che finora ebbe valore di dato indiscutibile quello che le manifestazioni cliniche hanno un costante riscontro nei fatti che svolgonsi nel sangue circolante, tanto che dall'esame di questo è possibile argomentare lo svolgimento di quelle, come non trovare estremamente grave l'affermazione emergente da ciascuna delle sopracitate conclusioni e con precisione formulata nell'ultima, che sono possibili le più gravi manifestazioni cliniche dell'infezione malarica, gli accessi più intensi di febbre intermittente ed anche « *la morte per infezione malarica, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell'ematozoo* »?

La questione era troppo grave, sia per la scienza, che per la pratica medica, perchè non dovessi restarne gravemente preoccupato: il seguente dilemma parve si imponesse: o la legge della corrispondenza del ciclo parassitario col decorso clinico delle febbri intermittenti malariche non è giusta, o sono erronei i dati che quella legge così patentemente contraddicono...; ma poichè la legge è riconosciuta giusta, è a ritenersi che l'errore stia nel secondo termine del dilemma. Ecco qui precisamente un caso nel quale quello che si di-

rebbe rigore di logica, conduceva diritto su una falsa strada! giacchè l'errore qui stava, non negli elementi di fatto inclusi nel dilemma, tutti giusti, ma nella forma di esso. Egli è che al posto del secondo termine si doveva mettere «... o nella catena delle nostre conoscenze esiste una lacuna, la quale impedendo di vedere tutta la continuità dei dati, fa ravvisare contraddizione là dove, forse, contraddizione non esiste».

E, di fatto, è precisamente un punto oscuro, che è stato causa del grave disorientamento al quale ho accennato in queste righe!

Nuovo esempio, codesto, che vale a dimostrare come nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può apparire legge logica scrupolosa, debbasi tener conto dei fatti rigorosamente constatati. Questi, sieno verificati nella Clinica o nel Laboratorio, rimangono incrollabili, come tali, per quanto possano, per avventura, sembrare in urto con quella che contingentemente giudicasi logica scientifica.

Pensiero identico venne da te espresso, quando, dopo aver affermato che nelle induzioni devesi procedere dal noto verso l'ignoto, opponevi un rifiuto al tentativo di introdurre mutamenti nel quadro nosografico consacrato dall'autorità dei più illuminati nostri predecessori, non essendo ancora, con sufficiente esattezza, determinato uno dei termini fondamentali della questione. Potrei del pari a te associarmi, quando, precisamente a proposito delle così dette febbri quotidiane e terzane estivo-autunnali, volute introdurre nel quadro nosografico, così hai posto la questione: «si potrebbe partire dallo studio delle fasi di una determinata specie di ematozoo, per imporre alla clinica, subordinandola a fasi non perfettamente note dello svolgimento parassitario, nuove forme di tipi febbrili?... o partendo da *sporulazioni più o meno provate* e dal tempo *più presunto che dimostrato*, possiamo chiamare terzane o quotidiane, febbri che non lo sono o che si allontanano da questo tipo?... La risposta alla logica: così si procederebbe dall'ignoto verso l'ignoto, si sottometterebbe la Clinica al Laboratorio, si invertirebbero le parti per trasmodanti pretese.... I clinici dunque debbono assolutamente respingere questo metodo!».

In verità, però, qui non si tratterebbe di una sottomissione della Clinica al Laboratorio o di questo a quella, bensì di metodo scientifico. Nessuno oserà elevare a metodo, quello di voler imporre al clinico od allo studioso di Laboratorio una legge nuova, quando i fatti dai quali la legge dovrebbe essere una naturale emanazione fossero «più o meno provati... o più presunti che dimostrati». Ciò che deve essere considerato, è piuttosto se abbiano il voluto carattere di esattezza dati, che sin qui hanno costituito il fondamento della dottrina

parassitaria delle febbri estivo-autunnali (ciclo in 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali), e se, conseguentemente, la dottrina medesima sia accettabile, oppure se, esistendo qualche termine o coefficiente finora non considerato, la dottrina debba in parte venire modificata.

Come apparisce dai richiami sin qui fatti, non soltanto da te e dalla tua scuola vennero dichiarazioni contrarie all'ammissibilità della dottrina, ma da te venne pure una dottrina avente la individuale tua impronta; il che non poteva non avvenire da parte di chi, avendo a lungo studiata la questione, di essa aveva potuto formarsi un concetto limpido e per così dire la possedeva dai molteplici suoi lati.

Colla stringente logica dei fatti accertati, dalla semplice critica hai proceduto alla ricostruzione dottrinale, critica e ricostruzione che riguardarono non soltanto la parte clinica, ma ben anco la nosogenesi parassitaria.

Su questo punto io devo a te cedere la parola:

« Le febbri che MARCHIAFAVA, CELLI e BIGNAMI hanno chiamato « febbri *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali, trovo scritto in una « recente tua comunicazione, sono *febbri irregolari*. La Clinica, in « omaggio al criterio nosografico e soprattutto termoscopico, non può « accettare il nome di quotidiane per febbri che non sono quotidiane « e quello di terzane per febbri che non sono terzane.

« Si tratta invece per lo più di accessi prolungati che hanno o « possono avere, nei loro ventri termografici, accidenti non insignifi« canti di remissione e di esacerbazione, e siccome lo spazio apirettico, « che divide un accesso dall'altro, è breve in proporzione del lungo « febbricitare, così non hanno il tipo quotidiano e molto meno il tipo « terzanario.

« Per ciò, il tentativo fatto di creare dei tipi nuovi, cioè la quo« tidiana e la terzana estivo-autunnali o maligne, non regge alla « critica, finchè non sia abolita ogni classificazione sulla base della « nosografia e della termoscopia, per essere sostituita da una nuova « fondata sulla parassitologia. Ma ciò è, per ora, immaturo.... Ove « per vaghezza di novità, ma senza necessaria ragione, si volesse « un nome approssimativamente espressivo e meno inesatto, potreb« bersi, quelle febbri, chiamare *bidue* estive.

« ...Non v'ha scrittore delle febbri romane che non abbia insi« stito sopra il fatto che durante l'estate e nel principio dell'autunno « le febbri intermittenti assumono quasi sempre una maggiore gravità ».

È a questo punto che tu metti in campo l'idea « che i micror« ganismi patogeni della malaria, in determinate condizioni autoctone, « anche nella stagione invernale e primaverile, possano assumere

« maggiore virulenza, la quale *virulenza può essere additata, ma non « provata dal solo argomento morfologico del parassita* »....

Ed ecco qui già esplicitamente messo in campo uno speciale ed assai importante coefficiente, di cui siamo bensì abituati a valutare l'importanza nel riguardo di altre classi parassitarie ed altre malattie infettive, ma che finora non venne considerato riguardo alla malaria.

Ma io proseguo nelle citazioni dovendo pur riferire le leggi nosogeniche, quali, nel trattare del *meccanismo* dell'infezione malarica vennero da te formulate:

« Dopo avere ripetutamente messo in rapporto l'esperienza cli- « nica colla osservazione microscopica, ci siamo persuasi che non « ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico.

« Tuttavia se noi consideriamo i danni, che sull'organismo umano « sono prodotti dall'elemento causale, ossia dall'ameba malarica, « e dai suoi prodotti tossici, lo possiamo ridurre a due processi di- « stinti, cioè:

a) « La distruzione graduale dei corpuscoli rossi dovuta alla « presenza di un parassita, che vive a spese di essi: questo processo « rappresenta nell'infezione l'*emodiscrasia morfologica*.

b) « Lo spandersi nel plasma delle spore e dei loro prodotti « tossici (nucleo-albumine ?) processo che rappresenta l'*emodiscrasia « chimica*.

« L'emodiscrasia morfologica aumenta in proporzioni più o « meno grandi e differenti per la distruzione dei globuli rossi, per « la trasformazione dell'emoglobina in pigmento, per lo sparpaglia- « mento dei rottami dei globuli stessi nel plasma, per l'impedito « passaggio dell'emoglobina in ossiemoglobina nei globuli invasi; ed « i suoi danni si estendono dalle lesioni ancora riparabili alla ipoglo- « bulia sistematica, e dalla anemia progressiva alla cachessia concla- « mata.

« Inversamente agisce l'emodiscrasia chimica prodotta dalla in- « tossicazione chimica del plasma (nucleo-albumine? emotossine?). « Nel momento della sporulazione delle amebe malariche, il plasma « avvelenato colpisce il sistema nervoso in genere e specialmente il « sistema simpatico, e, per conseguenza gli epitelî ghiandolari, ecc. ».

Ed ora, ecco le leggi nosogeniche da te formulate intorno al meccanismo dell'infezione malarica:

I. « L'ameba malarica *giovane endoglobulare* non è causa della « febbre. Infatti le amebe giovani endoglobulari si cominciano ad « osservare soltanto nello scorcio del parossismo febbrile e nelle prime « ore dell'apiressia.

II. « Le amebe adulte endoglobulari pigmentate o no, non ec-« citano per sè stesse la febbre. Infatti, esse si trovano soltanto nel « periodo finale della apiressia.

III. « La febbre è il prodotto esclusivo della intossicazione chi-« mica del plasma allora allora avvelenato dalle tossine originate « nella sporulazione dei parassiti.

IV. « La durata del parossismo febbrile è assai probabilmente in « rapporto col tempo che occorre perchè i prodotti tossici dei paras-« siti vengano eliminati per i reni, pelle, fegato, polmoni ».

« *La nosogenia della febbre malarica è essenzialmente ed unicamente di natura chimica* » tale è la nota sintetica fondamentale che, a guisa di corollario, tu hai fatto emergere dalle leggi precedentemente formulate; ed è superfluo il dire che questo concetto chimico anche a mio giudizio si presenta come il più conforme allo svolgimento dei fatti. Nè meno soddisfacente, per la più logica interpretazione dei dati clinici messi a riscontro coi dati microscopici, è la corrispondente ipotesi, che la maggior gravezza, che, con eccezionale frequenza, tendono ad assumere le febbri estivo-autunnali, sia legata ad una maggior virulenza eventualmente assunta dalle amebe malariche. Se non che, nè questa nè quell'idea, anche associate, nello stato attuale delle conoscenze possono fornirci la completa soluzione del problema che ne preoccupa. Basti il considerare che l'idea della comparsa di un veleno è, per noi, indissolubilmente legata a quella della segmentazione in atto, ora, come potremmo senz'altro acquietarci, riguardo a quanto di eccezionale presentano e clinicamente e parassitariamente le febbri estivo-autunnali, quando soltanto vogliasi rammentare che per le amebe così dette estivo-autunnali, circolanti nel sangue, la segmentazione, colla scadenza ben determinata a 24 a 48 ore, è finora piuttosto un'ipotesi che un fatto rigorosamente dimostrato; e se perfino i più gravi accessi febbrili possono insorgere essendo affatto negativo il reperto parassitario nel sangue circolante ?

È per questo che, *pel momento*, a me sembra debba più accentuatamente esser rilevata l'altra tua affermazione « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ».

III.

Se, riguardo alla speciale questione delle febbri estivo-autunnali, il clinico, in base a dati ripetutamente controllati, negata la nosogenesi suaccennata, ha, per suo conto, dovuto concludere « non essere del tutto nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche », ad eguale conclusione si può a priori ritenere debba

arrivare anche lo studioso di Laboratorio che dello stesso argomento pur voglia occuparsi. Imperocchè nelle discipline mediche, come nella scienza in generale, molte vie possono bensì condurre alla conoscenza del vero, ma tutte, quando sieno tracciate sulla guida dei fatti, siano questi di pertinenza clinica o di Laboratorio, devono infine convergere per un armonico incontro. Se questo non accade, vuol dire che nella catena delle conoscenze s'interpongono dei dati erronei, o che, per lo meno, vi esistono delle lacune. Ora, che nelle conoscenze relative alla patogenesi delle febbri malariche in genere, e delle febbri estivo-autunnali in modo particolare, esistano parecchie e non insignificanti lacune, a nessuno può sfuggire.

Infatti, chiunque si accinga a seguire lo svolgimento dei processi di varia natura che dànno così particolare impronta alle febbri estivo-autunnali, facendo il voluto riscontro tra le manifestazioni cliniche ed i reperti microscopici, fin dalle prime osservazioni sarà profondamente impressionato da una serie di fatti che gli riesciranno inesplicabili, qualora nell'interpretazione voglia esclusivamente riferirsi ai criterî che sempre gli han giovato nello studio delle forme classiche di febbri intermittenti malariche.

* * *

È, ad esempio, un fatto dal quale non si può non essere subito colpiti, quello della soppressione, almeno apparente, di ogni legge di proporzionalità tra la supposta causa (piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue) e gli effetti: a reperto parassitario, riguardante il sangue circolante, *scarsissimo*, e solo rilevabile mediante le più insistenti ricerche, tanto che, coi comuni criterî, non sarebbe in alcun modo supponibile l'insorgenza della febbre, vediamo non di rado corrispondere accessi di imponente intensità e tendenti ad aggravarsi. Viceversa, reperti discreti od anche abbondanti, possono vedersi in rapporto con attacchi febbrili di mediocre intensità e qualche volta anche tendenti a spegnersi spontaneamente in modo graduale. E non mancano i casi, nei quali par di dover ravvisare un rapporto proporzionale tra il reperto parassitario scarso, mediocre od abbondante, ed i relativi accessi lievi, di mediocre intensità, o gravi!

* * *

Da parte mia, non solo impressionante, ma causa di vera mortificazione fu quanto mi è avvenuto nei tentativi per sorprendere in atto la segmentazione delle amebe corrispondenti alle forme cliniche, sia di quotidiana che di terzana estivo-autunnali (le forme che per tali sono state descritte).

Giornate intere ho dedicato a siffatta ricerca, mediante esami continuati senza tregua a brevi intervalli! Ho ben potuto verificare le piccole modificazioni che, col succedersi delle ore e coll'avvicinarsi della febbre, si manifestano nelle piccole amebe; ho anche veduto come i globuli ospitanti le amebe, alquanto prima, nell'imminenza, durante le prime ore dell'accesso, presentino (in certa parte od in prevalenza) il noto aspetto d'insieme pel quale vennero chiamati globuli ottonati; ho infine anche assistito alla graduale diminuzione, fino alla completa scomparsa, nell'andamento degli accessi, delle piccole amebe, pigmentate o no, ed alla riapparizione successiva di amebe giovani. Ma ad onta di tutto questo, riguardo a vere forme di segmentazione appartenenti al sangue circolante, nella grandissima maggioranza dei casi studiati nel modo che ho detto sopra, i reperti sono stati quasi assolutamente negativi! Ho dovuto per amore di esattezza usare questa formola restrittiva, per tener conto di due casi (fra gli 8 o 10 di cui ho seguìto il reperto microscopico coll'accennata ostinazione), nei quali, ad accesso inoltrato mi fu dato scoprire 2 forme di segmentazione. Devo però soggiungere: 1°) che e l'uno e l'altro caso furono segnalati per le manifestazioni cliniche di eccezionale gravezza (forma veramente perniciosa); 2°) che le stesse forme di segmentazione avevano nel loro insieme qualche cosa di speciale, tanto che non potrei con assoluta certezza riferirle alle note segmentazioni endoglobulari, nel che starebbe la caratteristica della sporulazione (1) delle amebe estivo-autunnali. Per tutto questo, naturalmente si potrebbe fin d'ora sollevare qualche dubbio se l'accennato eccezionale reperto possa avere gran peso quale fondamento di una legge.

(1) Pur sapendo che la parola *sporulazione* ad indicare il processo di riproduzione per segmentazione, è passata in uso anche fra i naturalisti più competenti (LEUCKART, BÜTSCHLI, ecc.), io, nel riguardo medico, non so adottarla senza difficoltà, in quanto può ingenerare, anzi ha già qualche volta ingenerato, una deplorevole confusione. Infatti seguendo il concetto, che hanno comunemente i medici delle spore (concetto formatosi considerando le proprietà delle spore dei bacteri) si arrivò qualche volta a considerare i prodotti della segmentazione dei parassiti malarici quali vere forme durevoli. Per contrario le giovani forme risultanti dalla riproduzione per segmentazione dei parassiti malarici, assolutamente non hanno le proprietà biologiche delle spore durevoli; fra l'altro, ad esempio, lungi dall'essere dotate di particolare resistenza (come lo sono le dette spore), esse sono anzi le più sensibili all'azione delle sostanze parassiticide (vedi miei studi sull'azione della chinina). Per ciò, anche da questo punto di vista, la mia avversione ad usare identico nome per forme biologicamente tanto diverse, in quanto tale comunanza di nome può ingenerare confusione di idee, sembrami non del tutto ingiustificata.

La mia mortificazione per la nessuna fortuna toccatami nella ricerca delle forme di segmentazione nel sangue tolto dal dito, in verità andò scemando quando, nel rileggere i lavori speciali sulle febbri estivo-autunnali, la mia attenzione venne più specialmente richiamata da punti come questo: « Noi abbiamo studiato rigorosamente molti casi di febbri estive intermittenti, a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz'ora in mezz'ora, attorno all'inizio dell'accesso, *senza essere riusciti a trovare una forma di sporulazione*, mentre abbondavano le altre forme descritte (1) ».

E altrove i punti seguenti: « si può dire che soltanto nelle infezioni gravi, accade di trovare qualche rara sporulazione nel sangue del dito ». « Nella grande maggioranza dei casi, anche continuando l'esame colla massima attenzione, molto tempo avanti, durante e molto tempo dopo il brivido, o, se questo manca, durante l'innalzamento della temperatura, non si vedono plasmodii in scissione (2) ».

Le quali dichiarazioni riassuntive sono, direi quasi, superate da quanto risulta dai documenti illustrativi. Rilevasi infatti dal minuzioso rapporto fatto su 10 casi da MARCHIAFAVA e BIGNAMI, che in ben 160 sedute per l'esame del sangue, *due sole forme* di sporulazione gli Aa. hanno potuto registrare. Nella precedente descrizione di sette altri casi, con reperto di sole piccole amebe estivo-autunnali (complessivamente altri 80 esami di sangue), per un solo di essi (e trattavasi di febbri esistenti, con brevi intervalli, da circa un mese) CELLI e MARCHIAFAVA han segnato un reperto rappresentato da « qualche forma di sporulazione ». Pure di un solo reperto « con alcune forme in scissione senza pigmento » in mezzo ad oltre 140 esami di sangue, gli stessi Aa. registrano per altra serie di 12 casi nei quali, per di più, non trattavasi delle sole piccole amebe, ma di queste e delle forme semilunari.

Nel riconsiderare questi lavori, trovai pure rimarchevoli ed adatti per smorzare l'impressione provata pe'miei insuccessi, altri brani come questo: « Ma se ordinariamente non è facile vedere la sporulazione nel sangue del dito, ciò non toglie che possa affermarsi che, in genere, essa si verifica attorno all'iniziare dell'accesso febbrile. Anche qualche ora prima che questo incominci, si vedono nel sangue del dito le forme coi granellini emoglobinici o neri e la loro presenza basta per far pronosticare *con tutta certezza* che si prepara un accesso

(1) A. CELLI ed E. MARCHIAFAVA. Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma. Accademia Medica di Roma, 1889, pag. 4.

(2) E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma. Nota preventiva nella Riforma Medica del 13 settembre 1889.

di febbre (1) ». Confermo, anche per osservazioni mie, quanto è qui detto, se non che devo osservare che qui non è più la sporulazione in atto, od evidentemente in via di sviluppo, che si considera come segno di vicina insorgenza della febbre; ma un altro segno che viene *interpretato* come indizio di vicina sporulazione. Ora, siccome questa, almeno di regola, non è direttamente verificata, ma solo supposta in base a conoscenze collaterali, così non senza fondamento si potè dire che per le amebe estivo-autunnali *circolanti nel sangue*, la sporulazione è piuttosto un'ipotesi che un fatto constatato.

* * *

Ma, come è risaputo, da questi stessi risultati si trae argomento per dire che la sporulazione delle amebe finamente pigmentate, le quali in precedenza dell'accesso e nelle prime ore di questo, trovansi nel sangue perifericamente circolante, non si compie nello stesso sangue circolante, sibbene negli organi interni (milza, fegato, cervello, ecc.). Accadrebbe precisamente che tutte le forme esistenti nel sangue, quando sono vicine a segmentarsi, s'arresterebbero nell'uno o nell'altro dei detti organi, per ivi compiere rapidamente l'ultima fase del loro normale ciclo, quello della riproduzione.

Lascio da parte, pel momento, la questione di fatto, quale è posta nei lavori di CELLI e MARCHIAFAVA (dallo studio della quale ad ogni modo risulta che su questo punto troppo scarsa è la documentazione dimostrativa (2); pel momento pure lascio da parte le osservazioni mie. Malgrado ciò, riguardo al modo col quale venne sin qui posta la questione medesima, non posso a meno di osservare subito essere cosa ben singolare, che, mentre « la sporulazione è *sempre* endoglobulare e prima che il parassita abbia invaso tutto il globulo rosso », il che dovrebbe creare per le amebe estivo-autunnali in via di segmentazione una condizione ben più favorevole alla loro persistenza nel sangue circolante che per le amebe della terzana e della quartana (le quali, viceversa, continuano a circolare anche quando la sostanza globulare venne parzialmente o completamente distrutta),

(1) E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. Memoria estesa.

(2) Nei diarî assai dettagliati riguardanti i 19 casi di febbri estivo-autunnali illustrati da CELLI e MARCHIAFAVA, nell'estesa e più volte citata memoria sono registrati tre esami per puntura splenica. Evidentemente, di queste tre osservazioni una sola potrebbe con fondamento esser presa in considerazione come argomento dimostrativo, ed è quella che riguarda la Iª. serie di 7 casi riferiti quali esempi di febbri con reperto di sole piccole amebe. In questo esame, il reperto in questione figura colle seguenti parole: « *g*) Forme scarse endoglobulari in sporulazione ». Gli altri due reperti del

all'opposto, quando starebbe per effettuarsi la segmentazione, le stesse amebe estivo-autunnali debbano tutte inesorabilmente arrestarsi nella rete vascolare degli organi interni!

Che la difficoltà di sorprendere la segmentazione nel sangue circolante costituisca una circostanza meritevole di considerazione, è dimostrata anche dallo studio posto da tutti quelli che si sono occupati dell'argomento, per dare del fatto una soddisfacente spiegazione. E si è particolarmente ricorso a « ragioni meccaniche per cui le forme adulte ed in scissione tendono ad accumularsi nella rete vasale di alcuni visceri » ed alla *rapidità* colla quale si svolgerebbe « la serie dei processi intimi per cui si compie la scissione »... Ma, se la sporulazione « è sempre endoglobulare », se tra le note caratteristiche dell'ameba estivo-autunnale figura per prima quella di essere la medesima « sempre più piccola che non l'ameba della comune terzana »; se di più i globuli rossi invasi dalle piccole amebe, in prossimità dell'accesso sono sempre più piccoli dei globuli rossi normali, non apparisce con quanto fondamento possa essere accampata la ragione meccanica. D'altra parte, di fronte alla insistenza dei tentativi fatti, persino con esami ripetuti di mezz'ora in mezz'ora, per sorprendere la fase di segmentazione, che è la più facile a vedersi, anche la supposta rapidità del processo non può essere giudicata spiegazione del tutto soddisfacente.

L'insufficienza di queste spiegazioni, non poteva non imporsi anche agli osservatori che alle medesime han dato importanza. È per questo, che, ogni qual volta, si presenta la questione della sporulazione, nel rilevare le difficoltà di constatarne l'effettuazione nel sangue del dito, si sente la necessità di tener conto anche di altro coefficiente, e cioè del reperto delle autopsie nei casi di perniciosa mortale. È infatti, noto, soprattutto per le stesse ricerche di MARCHIAFAVA, CELLI, GUARNIERI e BIGNAMI, come nell'esame dei diversi organi degli individui morti di perniciosa, i vasi sanguigni degli organi medesimi, si possano trovare zeppi di globuli rossi contenenti

sangue splenico, riguardanti, l'uno un caso tipico di febbri irregolari ed ostinatamente recidivanti, l'altro un caso di perniciosa soporosa, non possono aver peso nella questione, perchè alle piccole amebe erano associate le forme semilunari; nel reperto, poi, insieme a diverse altre forme, figurano anche i flagellati. All'infuori di ciò, quell'unico reperto di *scarse forme in sporulazione*, per dimostrare un fatto di così capitale importanza com'è quello che le amebe circolanti s'arrestino in un dato istante negli organi interni per compiervi l'estrema fase del rapido loro ciclo, costituisce un argomento assolutamente troppo debole. Ma fossero pure molti i reperti di questo genere, sarebbe con ciò fornita la prova che le segmentazioni eventualmente verificate nella milza sono da riferirsi alle amebe che per 24 o 48 ore hanno circolato nel sangue?

parassiti a diverso stadio di sviluppo e con abbondanti forme di segmentazione. Si può anzi dire, che siffatti reperti ormai costituiscono il principale fondamento della dottrina, che riferisce le così dette quotidiane e terzane estivo-autunnali al ciclo delle piccole amebe estivo-autunnali compientesi attorno alle 24 e 48 ore.

Ora, che nelle conoscenze sulla patogenesi dell'infezione malarica in genere e delle febbri estivo-autunnali in ispecie, quei reperti abbiano un'importanza di primo ordine, è fuori di discussione; ma che nei reperti medesimi si debba ravvisare la dimostrazione del ciclo ora detto delle amebe, che, o scarse od abbondanti, circolano nel sangue della categoria di malarici di cui ora si parla, a mio giudizio non è cosa che si possa ammettere senza discussione; a me sembra, anzi, che, così argomentando, la questione venga precisamente spostata.

A costo di ripetizione, importa venga ben chiarito che, su questo punto, dagli stessi Aa. CELLI, MARCHIAFAVA e BIGNAMI, la questione viene posta esattamente nei termini seguenti, cioè: Nello stesso modo che le febbri terzane e quartane classiche, secondo le leggi da me formulate, sono costantemente in rapporto col ciclo evolutivo di colonie di amebe che si sviluppano entro i globuli rossi del sangue circolante, essendo l'insorgenza di ciascun accesso precisamente in rapporto colla fase riproduttiva del parassita, così le *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali devonsi riferire al ciclo delle corrispondenti piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue « ciclo compientesi con regolarità di successione e di durata » nel periodo di 24 ore, le prime (ed anche in tempo più breve per le remittenti e le intermittenti con brevi apiressie) e 48 ore, le seconde. E quelle e queste, avrebbero poi la speciale caratteristica che dopo aver subìto nello stesso sangue circolante una serie di fine modificazioni, quando sta per insorgere l'accesso, si arresterebbero nel sistema vascolare di alcuni organi interni, per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva.

Se per le terzane vere e le quartane classiche, il fondamento della dottrina della corrispondenza del ciclo parassitario col periodico ritorno degli accessi, è principalmente costituito dalla constatazione della fase di segmentazione attorno all'inizio della febbre, sembra naturale che per la dimostrazione della corrispondente tesi rispetto alle febbri estivo-autunnali, condizione essenziale debba essere la verifica, non già delle forme di segmentazione entro gli organi, nei casi eccezionali con esito di morte (il quale reperto cadaverico può, anzi deve avere altre interpretazioni), ma nel sangue circolante, sia che il reperto microscopico-clinico delle amebe piccole fosse scarso od abbondante.

Questa dimostrazione è appunto quella che manca! Dalle stesse descrizioni degli osservatori che, per le amebe estivo-autunnali, ammettono come legge il rapido ciclo entro le 24 e 48 ore, risulta, come vedemmo « che soltanto nelle forme più gravi accade di trovare qualche rara sporulazione » e che « in *molti casi* di febbri estive intermittenti a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz'ora in mezz'ora attorno all'inizio dell'accesso, non si è riusciti a trovare che una *forma di sporulazione*, mentre abbondano le altre forme ». Da ciò è derivata la necessità, insistentemente dichiarata, di ricostruire il ciclo « con osservazioni fatte su numerosi ammalati, tenendo conto, anche, *del reperto delle autopsie* ». Ma importa ripeterlo: il reperto delle autopsie, lungi dall'includere la prova del ciclo quotidiano o biduale, può, anzi deve, avere altra interpretazione!

Tutto questo concorre ad aggravare sempre più il dubbio che la dottrina del regolare ciclo entro 24 e 48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto un'ipotesi che dottrina basata sui fatti realmente constatati.

Ora, se per le piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, la segmentazione con scadenza al termine di 24 e 48 ore, dagli stessi sostenitori della dottrina è riconosciuta come fatto eccezionale, è giusto, è conforme alle rigorose esigenze della logica scientifica, il voler mettere quale fondamento di una legge ciò che in modo conclamato è rara eccezione?

* * *

Un altro punto, nel seguire questi studî, richiama presto la nostra attenzione. Fra le alterazioni che i globuli rossi e inclusivi parassiti, subiscono in prossimità dell'accesso, e che, anzi, valgono ad indicare la vicina insorgenza della febbre, ma che si possono verificare anche a processo febbrile più o meno inoltrato, la più notevole, se non l'essenziale, è rappresentata da quella serie di piccole modificazioni, per l'insieme delle quali i globuli alberganti le amebe assumono lo speciale aspetto per cui vennero chiamati globuli ottonati. A caratterizzare tale aspetto contribuiscono, da una parte il raggrinzamento della sostanza globulare, dall'altra lo speciale colore (d'oro vecchio) che assume l'emoglobina. La verifica di tale reperto a poca distanza dall'accesso e ad accesso più o meno inoltrato, è, infatti, cosa ovvia, e si può anche facilmente convincersi che tale modificazione di regola in certo modo costituisce il segno precursore della scomparsa dei globuli contenenti le amebe a sviluppo più o meno inoltrato.

Però, su questo punto, importa venga notato, che sicuramente esporrebbesi a disinganni chi ai globuli ottonati volesse dare un valore assoluto quale segno diagnostico di imminente accesso febbrile. Io ho dovuto registrare casi nei quali, con un reperto o scarso o discretamente abbondante di piccole amebe endoglobulari, è completamente mancata la comparsa dei globuli ottonati, malgrado l'insorgenza, lo sviluppo fino all'acme e l'iniziata discesa dell'accesso; altri casi ho pur registrato nei quali questi elementi all'insorgenza della febbre rappresentavano una parte minima del reperto parassitario; ed altri ancora nei quali i globuli ottonati, veduti parecchie ore prima della febbre, non esistevano più quando questa comparve; infine, di alcuni casi ho pur preso nota nei quali s'ebbe il reperto di globuli ottonati solo quando la febbre era già bene sviluppata. Devesi inoltre tener conto dei casi, dei quali dovrò parlare in seguito, nei quali si ebbero accessi febbrili malarici, essendo stato insistentemente negativo il reperto delle amebe endoglobulari circolanti.

Fatte queste restrizioni, devo ammettere che, ad ogni modo, fra i dati ematologici che possono far prevedere la vicina insorgenza della febbre, quello in discorso ha indiscutibilmente una notevole importanza, tanto più che pur troppo ora, per le febbri estivo-autunnali, nessun altro segno può far riscontro a quelli che si hanno nelle febbri intermittenti classiche, forniti dalle modificazioni cui vanno incontro i parassiti, che in quest'ultima categoria di febbri hanno sede prevalente e prevalentemente e compiono il loro ciclo nel sangue circolante.

L'acquisto dell'aspetto ottonato dai globuli che ospitano i parassiti accade o in modo rapido, così che talvolta, ad un dato punto dei successivi esami, il reperto specifico si direbbe esclusivamente costituito da globuli a quel modo alterati, oppure lento e graduale nel quale caso si hanno i reperti misti, con diversa proporzione delle varie forme.

Ciò sembra puramente in rapporto colla maggiore o minore corrispondenza d'età delle amebe.

Ma qual'è il significato ed il destino di questa speciale categoria di elementi?

Su questo punto v'ha un apparente accordo: tratterebbesi, secondo le dichiarazioni degli osservatori che primi han richiamato l'attenzione sul reperto, di globuli rossi necrotizzati e senz'altro destinati alla distruzione: sarebbe una particolare necrosi prodotta dal parassita, e la maggior virulenza delle amebe estivo–autunnali avrebbe una parte speciale nella provocazione della necrosi. Se non che, se vengono un po' analizzati i diversi giudizî, si trova che, non

soltanto l'accordo non è così incontestabile, ma che esistono delle spiccate divergenze, le quali complicano la questione

Per esempio, le più recenti affermazioni di CELLI e SANFELICE sono tali da non lasciar dubbio che i globuli ottonati sono destinati in *toto* alla distruzione; essi infatti così scrivono: « MARCHIAFAVA e CELLI, fin dal 1885 hanno descritto nelle febbri gravi i così detti globuli rossi ottonati *coi quali muoiono dentro insieme i piccoli plasmodii con o senza pigmento* » (1). Il quale giudizio coincide con quelli precedenti di CELLI e MARCHIAFAVA: « Nei globuli rossi così ridotti nell'infezione malarica, si tratta proprio di una loro *atrofia mortale* ». Se non che, siffatto giudizio, che i globuli ottonati siano forme assolutamente morte e destinate, coll'inclusovi parassita, alla distruzione, non soltanto non è più così netto se si considera il contenuto degli ultimi studî di MARCHIAFAVA e BIGNAMI; ma si può dire che osservazioni successive abbiano fatto sostanzialmente mutare a questi Aa. il giudizio primitivo. Infatti, in parecchi punti dell'ultimo esteso lavoro sulle febbri estivo-autunnali, MARCHIAFAVA e BIGNAMI si esprimono in modo di far ritenere che le amebe contenute nei globuli ottonati, siano capaci di sviluppo ulteriore, fino alla segmentazione: « le forme nelle quali la scissione è compiuta (tra l'altro, essi scrivono) si trovano sempre in globuli profondamente alterati: se ne vedono in globuli raggrinzati ed ottonati...». Oltre a ciò, nel diario dei casi di febbri estivo-autunnali illustrante la memoria, e particolarmente nella serie dei casi riferiti alla terzana estiva, si direbbe che l'indicazione di amebe in globuli ottonati ormai sia diventata sinonimo di forme mature ed in procinto di segmentarsi.

Rispetto alle conoscenze sulla patogenesi delle febbri malariche estivo-autunnali, queste osservazioni non sono certamente oziose. Infatti, o è vero il primo modo di considerare i globuli ottonati, e allora, siccome nei molti casi con scarso od anche scarsissimo reperto di piccole amebe endoglobulari è già difficile la spiegazione dei forti accessi, questa diventerebbe ancora più difficile, perchè la massima parte delle forme parassitarie non potrebbe aver parte nella genesi del processo febbrile. Oppure è giusto il secondo modo di considerare i globuli ottonati, e allora è chiaro che il reperto per sè dovrebbe essere preso in maggiore considerazione. La questione sarebbe ancora più intricata nei casi nei quali tutto il reperto è rappresentato dalle forme ottonate, anzi allora si presenterebbe senz'altro la necessità di pensare ad altro coefficiente.

(1) A. CELLI e F. SANFELICE. Sui parassiti del globulo rosso nell'uomo e negli animali. Annali dell'Ist. d'Igiene della Università di Roma. Vol. I. 1891.

* * *

V'ha ancora un punto, il quale, sebbene non riguardi che un minuto dettaglio, tuttavia credo meriti certa considerazione, in quanto che, alla sua volta include un'incognita collegantesi con quella che concerne la questione generale. Voglio qui riferirmi e alla comparsa nel sangue circolante del pigmento elaborato dai parassiti, prima unito a questi, ma che, poi, in conseguenza della effettuantesi segmentazione e dei corrispondenti fenomeni fagocitarî da parte dei globuli bianchi diventa libero, colla forma dei caratteristici blocchi.

Anche su questo punto, nelle febbri estivo-autunnali i fatti si svolgono con leggi così diverse, rispetto a quelli che si conoscono per le febbri intermittenti classiche, da risultarne anche da ciò una spiccata nota differenziale tra quelle febbri e queste.

Nelle comuni febbri intermittenti, i fenomeni fagocitarî, da parte dei globuli bianchi del sangue circolante rispetto al pigmento ed agli stessi parassiti, vennero da me riconosciuti subordinati a leggi abbastanza determinate, tanto che, di esse tenendo conto, detti fenomeni si possono con sicurezza verificare in determinati periodi e con successioni che sono alla loro volta caratteristiche.

In queste febbri, la comparsa, nel sangue del dito, di globuli bianchi che hanno inglobato i noti blocchi di pigmento, suole incominciare coll'insorgere dell'accesso, farsi più spiccata 3, 4 ore da tale insorgenza, terminare, con graduale decrescenza, alcune ore dopo la fine dell'accesso, sebbene anche di poi si verifichino fatti che rappresentano il seguito dello stesso processo (progressiva dissoluzione dei blocchi di pigmento, fino alla loro riduzione in finissimi granuli e completa scomparsa); dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, col successivo accesso. Quando si abbia un concetto esatto del processo patogenico che nelle quartane e terzane vere ha il principale suo svolgimento nel sangue circolante, si può facilmente comprendere come debba esistere, e di fatto esista, un rapporto proporzionale tra la quantità delle masse pigmentate che compariscono nel sangue in determinati periodi e l'abbondanza delle maturanti forme parassitarie prima verificata.

Nelle febbri estivo-autunnali la comparsa del pigmento nel sangue circolante o dei globuli bianchi pigmentiferi, in apparenza ha luogo senza leggi determinate, verificandosi che detti elementi, in-

(1) G. BASTIANELLI. I leucociti nell'infezione malarica. Accademia Medica di Roma 1892, pag. 6-7.

sieme alle altre forme caratterizzanti il reperto, sono ora scarsi ora abbondanti, senza che si possa dire con sicurezza a quale altro processo siffatte oscillazioni siano subordinate. Però, una continuata ed attenta osservazione fa presto accorti che le oscillazioni medesime non sono così irregolari come era sembrato da prima, ma che anche in questo vi sono certe leggi. Poichè in proposito io non potrei che confermare le diligenti osservazioni di BASTIANELLI (1), qui riassumerò, colle stesse sue parole, la sua descrizione: « Nelle febbri malariche primaverili, l'apparire di leucociti pigmentati nel sangue, ha luogo nella forma e con la legge stabilita dal GOLGI: in queste febbri, sempre poco gravi, e che non divengono mai perniciose, la quantità dei leucociti pigmentati è scarsa... Nelle febbri del gruppo estivo-autunnale, prodotte dai parassiti capaci di determinate forme perniciose (quotidiana di MARCHIAFAVA e CELLI, terzana estiva di MARCHIAFAVA e BIGNAMI) si vedono alcune differenze nel modo con cui nel sangue circolante si possono osservare i fenomeni della fagocitosi. Di regola, anche in questo gruppo di febbri il processo fagocitario prevale in corrispondenza della sporulazione dei parassiti; ma nelle infezioni più gravi e nelle perniciose, il reperto dei leucociti pigmentati non presenta tale uniformità da permettere sempre, di per sè solo, di stabilire il periodo dell'accesso, come può farsi, conforme ha rilevato GOLGI, nelle febbri primaverili. I leucociti pigmentati appaiono all'inizio dell'accesso; nelle prime ore sono piuttosto scarsi, ma se ne trovano anche quando è assai difficile trovare forme parassitarie; fatto che per la terzana estiva non è infrequente...; nelle ore successive, i leucociti pigmentati aumentano e raggiungono il massimo; a volte, al momento della elevazione precritica, altre volte durante la crisi o nelle prime ore dell'apiressia... In alcuni casi, la quantità dei leucociti pigmentati presenta due massimi; uno poco dopo l'invasione, l'altro al momento dell'elevazione precritica. Nelle ore dell'apiressia altro materiale forniscono ai fagociti i globuli rossi invasi, i quali muoiono precocemente per raggrinzamento (globuli rossi ottonati), necrosi che può aver luogo in tutte le fasi della vita parassitaria, dalla fase ameboide, fino a quella del corpo con blocchetto centrale e quindi in tutte le ore che intercedono tra un attacco all'altro ».

Io credo meritino di essere in modo più particolare rilevate alcune circostanze, le quali per chi s'accinga a questo studio coi criterî che valgono per le comuni febbri terzane e quartane, non possono non riescire inesplicabili. Noto, ad esempio, il caso abbastanza frequente di *abbondante* invasione di blocchi di pigmento (entro i leucociti) mentre *scarsissimo* o quasi *negativo* era il reperto di piccole amebe endoglobulari, e talvolta quando quelle verificate appartenevano

alla categoria delle non pigmentate! noto la irregolare recrudescenza nell'invasione di leucociti pigmentiferi, specialmente verificantesi negli accessi prolungati, senza che di ciò veggasi un rapporto benchè minimo cogli altri fatti che svolgonsi nel sangue; noto ancora la stessa recrudescenza, di cui fa parola BASTIANELLI, in corrispondenza della pseudocrisi od anche della crisi, parimenti senza spiegazione da parte delle altre vicende del sangue. Infine, ancora una volta rilevo come tutto questo sia in opposizione con quanto si osserva nelle febbri terzane e quartane classiche.

Le circostanze qui accennate, anche pel riflesso che hanno sulla questione della genesi del pigmento nell'infezione malarica, dovevano necessariamente richiamare l'attenzione degli studiosi che della malaria di Roma hanno fatto speciale oggetto delle loro ricerche; infatti non soltanto vennero considerati, ma se ne volle dare una spiegazione all'uopo mettendo in campo una nuova dottrina sulla genesi del pigmento melanico della malaria; si ammise cioè « che, oltre alla genesi parassitaria del pigmento dentro i globuli rossi, ve ne sia un'altra entro i globuli bianchi a spese de' globuli rossi profondamente e rapidamente alterati dalla invasione parassitaria (globuli ottonati) » (1). È però vero che questa nuova idea sulla genesi della melanina malarica, è sorta, non come conseguenza della verifica della rapida ed abbondante invasione, altrimenti inesplicabile, di leucociti pigmentiferi che frequentemente ha luogo nelle febbri estivo-autunnali, ma dall'aver incontrato molti globuli ottonati inclusi nelle cellule bianche ed osservato come molti di tali globuli ottonati inclusi « si presentano di colore che va dal giallo oscuro al rugginoso e al nero ». Ad ogni modo, questa eccezionale genesi della melanina malarica, genesi da aggiungersi a quella che, in ogni febbre malarica, può essere verificata per opera delle amebe endoglobulari che col loro ricambio nutritivo direttamente trasformano l'emoglobina in melanina, a noi si presenta come un'ipotesi di cui è troppo scarsa la documentazione dimostrativa.

Per mio conto, mentre pur rilevo la difficoltà di spiegare i dati in questione, credo preferibile astenermi dal voler ad ogni costo escogitare una interpretazione, in attesa che, ulteriori dati permettano di darne una, che meglio corrisponda con quanto, intorno alla genesi della melanina, è ormai sicura conoscenza. Il quale giudizio speciale, per me si collega colla questione generale sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali.

(1) A. CELLI ed E. MARCHIAFAVA. Sulle febbri malariche predominanti nella estate e nell'autunno in Roma. Accademia Medica di Roma 1889.

* * *

Finalmente, benchè mi sia proposto di non occuparmi direttamente, dalla parte strettamente clinica della questione, poichè devo qui dar conto delle mie impressioni, come non potrei non toccare dell'impressione complessiva da me riportata nell'assistere al decorso, con tanta frequenza così grave e che, non di rado, così fatalmente tende ad aggravarsi, malgrado la cura specifica applicata nel modo più pronto, più energico e più insistente ? Alcuni di questi casi si presentano con tale andamento da far dubitare se la chinina realmente possegga una specifica azione antiparassitaria, mentre viceversa, in terapeutica difficilmente può essere riconosciuta un'azione meglio accertata di questa!

Ora, se d'altra parte ricordasi l'azione, di solito così energica e pronta, da tale farmaco spiegata sulle febbri malariche comuni, la cui patogenesi parassitaria prevalentemente si svolge nel sangue circolante; se tiensi conto del modo col quale le amebe malariche della quartana e terzana sentono l'azione della chinina nelle diverse fasi del loro ciclo e precisamente che le forme giovani, nascenti, sono le più accessibili all'azione parassiticida del farmaco (v. in proposito le speciali mie ricerche); se pure tiensi conto del tempo richiesto dalla chinina per la sua completa eliminazione dell'organismo, lungi dal poter supporre la singolare resistenza che le così dette quotidiane o terzane estivo-autunnali oppongono alla chinina, si sarebbe anzi indotti ad ammettere un fatto precisamente opposto, e cioè che particolarmente le quotidiane vere dovrebbero essere le forme più facilmente accessibili all'azione del farmaco antimalarico.

Infatti, se la causa della febbre è rappresentata dalle piccole amebe endoglobulari circolanti nel sangue e riproducentisi entro il breve periodo di 24 ore, è evidente che in queste febbri si potrebbe sempre avere la certezza che la chinina somministrata in un periodo qualsiasi, per la sua persistenza nell'organismo, potrebbe sempre essere in grado di sorprendere i parassiti nel loro stadio di forme giovani nascenti e di ucciderli. Ma poichè i fatti si svolgono in modo precisamente opposto, risultando dall'esperienza clinica che non di rado anche le maggiori dosi di chinina non riescono ad impedire gli accessi, nè a far argine alla nuova invasione di giovani amebe, è evidente che, mentre da ciò viene rinforzato il dubbio sulla ammissibilità della dottrina il cui perno è rappresentato dal ciclo rapido o rapidissimo delle amebe estivo-autunnali circolanti, d'altra parte il fatto medesimo fa sentire la necessità di pensare alla possibile esistenza di altre speciali condizioni, forse in parte anatomiche, che

finora si sono sottratte alle nostre indagini e per le quali i parassiti delle febbri estivo-autunnali per avventura si trovino più o meno al coperto dall'azione dello specifico farmaco antimalarico.

IV.

A questo punto, di fronte alle osservazioni dubitative sin qui messe in campo, giustamente si potrebbero a me contrapporre le stesse mie parole, e cioè: che nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può sembrare argomentazione dottrinale strettamente logica, devesi tener conto dei fatti constatati. Veramente, è appunto sulla esattezza e più giusta interpretazione dei fatti, che a me parve necessaria qualche osservazione; ad ogni modo mi sono affrettato a fare a me stesso il rimarco, perchè ormai mi sospinge la necessità di portare la questione nel terreno dell'osservazione diretta.

Del resto, l'unica deduzione che io mi son permesso di trarre da quanto precede, può essere ridotta alla formola esprimente il giudizio cui, per suo conto, è già pervenuta la clinica e cioè « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ». Infatti, da qualunque lato si prenda a considerare la questione, questo in prima linea apparisce evidente, e cioè che tra le febbri intermittenti classiche (terzane e quartane e loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, esiste una differenza ben più fondamentale di quella rappresentata dal diverso ciclo del parassita, che in questa e quella categoria di febbri esiste nel sangue circolante. A priori è lecito supporre che le differenze siano molteplici e di varia natura: che, ad esempio, possa trattarsi di differenza nella sede anatomica del parassita; di differenze nelle condizioni locali, istologiche, nelle quali il parassita medesimo è obbligato a vivere; è lecito pur anche supporre siano in giuoco differenze nelle varie proprietà biologiche, fra le quali proprietà ben possiamo ammettere abbia una importante parte anche la speciale virulenza; certo è, però, che quest'ultima differenza, da sola, non potrebbe dare una soddisfacente spiegazione delle tanto fondamentali differenze di processo esistenti fra le due categorie di febbri malariche.

Per vie diverse si è dunque giunti alla conclusione che la dottrina del regolare ciclo entro 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto una ipotesi, che una dottrina basata sui fatti realmente constatati. Da ciò la necessità di nuove ricerche, alle quali fossero di guida non meno le vedute cliniche più severe, che i più scrupolosi criterî di Laboratorio. Ebbene, dopo avere da vicino studiato i fatti e nel riguardo clinico e nel riguardo micro-

scopico; dopo aver avuto l'opportunità di fare in alcuni casi anche il riscontro anatomo-patologico, credo d'essere arrivato alla verifica di una serie di dati, i quali sebbene abbiano, per ora, carattere frammentario, epperò sieno ancora ben lontani dal permettere una dottrina in tutto soddisfacente sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali, tuttavia a me sembra costringano a dare all'interpretazione patogenica di cui si discute un orientamento molto diverso da quello sin qui seguìto.

Nell'andamento di questo studio, dovetti presto convincermi che la questione della interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali venne, in certo modo, pregiudicata dalle precedenti conoscenze intorno alla patogenesi delle febbri intermittenti malariche comuni. Siffatte conoscenze, che indiscutibilmente figurano fra quanto di meglio accertato e di più preciso possiede la patologia e la clinica, evidentemente han fatto eccedere nel dare importanza ai fatti che, anche nelle febbri estivo-autunnali, si svolgono nel sangue. Da una parte, sforzando la interpretazione, dall'altra trascurando o non adeguatamente apprezzando taluni reperti, si volle ad ogni costo pur trovare nel sangue circolante e precisamente nei fatti parassitologici in esso svolgentisi, la spiegazione patogenica del quadro clinico così speciale delle stesse febbri estivo-autunnali.

Da ciò la dottrina del ciclo quotidiano o biduale delle amebe endoglobulari vedute nel sangue circolante anche nelle febbri in questione.

Ma, come ho detto, se l'occhio clinico non può acconciarsi a questa interpretazione, perchè lo studio degli ammalati ha dimostrato che i fatti, che in essi si svolgono, non possono che forzatamente venire subordinati al supposto ciclo, tanto meno il patologo – abituato a vedere come nello svolgersi dei fenomeni biologici cause ed effetti si succedono con determinate leggi di proporzionalità – poteva adattarsi ad una posizione nella quale la contraddizione nella successione dei fatti apparisce quasi legge.

Finalmente eccoti in concreto e nella forma più riassuntiva possibile i fatti quali si sono presentati nello studio che di essi ho compiuto nel tuo Istituto.

* * *

Oggetto delle mie osservazioni furono i numerosi casi di così detta febbre estivo-autunnale, che furono accolti nei comparti diretti dal chiarissimo prof. ROSSONI durante il luglio ed il settembre u. s. Tra i molti, ho potuto studiare le forme cliniche più svariate, cioè febbri primitive, febbri recidive, forme piuttosto lievi o mediocri, forme gravissime, perniciose. Con certa preferenza io ho

rivolta la mia attenzione ai casi meno gravi e meno irregolari, giudicando che in questi sarebbe stato più facile tenere dietro allo sviluppo del parassita in corrispondenza delle diverse manifestazioni cliniche e dei diversi periodi febbrili.

Sempre convinto che la ragione dei fatti debba emergere, non da raffronti di casi molteplici, ma dalla successione dei fenomeni svolgentisi nei singoli soggetti, più che di osservare un numero grande di ammalati, ho procurato di seguire attentamente i singoli casi, cercando in ciascuno dei medesimi il nesso tra i sintomi clinici ed i reperti parassitologici.

* * *

Il modo col quale, nelle febbri estivo-autunnali, i fatti si presentano, costringe ad ammettere:

1°) che, a differenza di quanto accade nelle intermittenti classiche – terzane, quartane e loro combinazioni – nelle febbri estivo-autunnali i reperti parassitologici del sangue circolante (essenzialmente dati dalle piccole amebe estivo-autunnali), non rappresentano altro che un indice non necessario, sebbene quasi costante, di questo speciale gruppo di febbri malariche; le piccole amebe circolanti nulla hanno a che fare colla patogenesi del processo febbrile: esse non sono che la prima fase di uno sviluppo ben più lungo, di durata non determinabile;

2°) che l'intero processo non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni. È negli organi interni che speciali forme di parassiti malarici compiono le diverse fasi del loro sviluppo;

3°) che la dottrina fin qui data del ciclo evolutivo quotidiano o biduale delle piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, non trova appoggio nei fatti da me osservati; perciò credo non giustificata la classificazione che, in base al criterio parassitario-ematologico, vorrebbe ammettere delle febbri quotidiane vere (estivo-autunnali) e delle terzane estivo-autunnali o maligne, diverse delle terzane classiche;

4°) che qualsiasi classificazione di queste febbri sulla base dei reperti parassitologici, per ora non può essere data con sicuro fondamento.

* * *

Queste affermazioni sono troppo gravi perchè io non senta la necessità di avvalorarle coi dati risultanti da questi miei studi.

Ma innanzi tutto devo arrestarmi davanti al dubbio che, a priori, tu possa trovare eccessivamente azzardata, da parte di una stu-

dioso di laboratorio, l'affermazione secondo la quale le *amebe circolanti nel sangue dei malarici estivi rappresentino soltanto un indice accidentale non necessario di questo speciale gruppo di febbri malariche.* Prima di toccare i fatti, mi è facile rispondere, che quanto è qui affermato, lungi dal non avere riscontro, trova invece larga corrispondenza in parecchi altri casi assai conosciuti nella patologia. È cosa ben nota, infatti, che nelle anemie perniciose progressive, nelle comuni anemie gravi e nelle leucemie, il midollo delle ossa e la milza contengono in grande quantità globuli rossi nucleati; tuttavia è solo per rara eccezione che elementi siffatti si trovano nel sangue circolante: allorchè esistono, devonsi annoverare nella serie dei dati che caratterizzano il quadro dell'anemia, ma se mancano, non viene meno per questo il giudizio diagnostico sull'esistenza dello stato anemico. Nella stessa anemia consecutiva all'infezione malarica, a me è avvenuto di trovare nella milza e nel midollo delle ossa enorme quantità di globuli rossi nucleati, ma essi stavano fissi, e solo come rarissima eccezione ed in numero estremamente scarso, si presentavano nel sangue circolante. Altra corrispondenza si osserva in altri reperti, pure assai noti, riguardanti i globuli bianchi: quale esempio ricordo le osservazioni di EHRLICH, di MÜLLER e RIEDER, ecc., dalle quali risulta, che, nella leucemia, si possono eccezionalmente trovare nel sangue certi leucociti, i quali ordinariamente stanno fissi nel midollo delle ossa.

Anche l'altra mia affermazione di carattere generale, sulla possibilità di reperti negativi nel sangue circolante, pure richiede qualche considerazione:

Tu pel primo, e fino ad ora unico, hai affermata tale possibilità riguardo ai primi giorni della malattia; ed io ho già forse dichiarato che, sotto l'influenza degli studi fatti sulle forme comuni di febbri intermittenti, questa tua affermazione venne da me accolta con diffidenza: parvemi perfino che essa derivasse soltanto da osservazioni fatte con non sufficiente insistenza. Devo ora dichiarare che quella tua affermazione, a mio giudizio, trova appoggio, non soltanto nel concetto dottrinale ch'io dovetti farmi delle febbri estivo-autunnali, ma anche nell'osservazione di alcuni casi.

Indipendentemente da queste verifiche, ammesso il concetto che il parassita delle febbri estivo-autunnali compia le sue fasi di sviluppo entro gli organi interni, non vi è più ragione per ammettere, in modo assoluto, la necessità che il parassita stesso compia qualcuna delle sue fasi, e soprattutto le iniziali, nel sangue circolante. Potranno eventualmente, i suoi rappresentanti (le amebe giovani) passare nel sangue circolante, ma tenendo conto dell'osservazione precedente sui globuli rossi nucleati, si comprende come anche questo passaggio

di giovani amebe non sia niente affatto indispensabile. In ogni caso, la presenza o la mancanza, la quantità o grande o piccola delle stesse giovani amebe nel sangue circolante, sarà un fatto accidentale. Come da ciò possa bensì derivare un concetto diagnostico dell'esistenza dell'infezione malarica, ma non la misura della gravità dell'infezione, di leggieri si comprende. Questo modo di vedere, infine, ci fornisce la chiave per spiegare le contraddizioni, da me insistentemente rilevate, tra i reperti ematologici e le manifestazioni cliniche.

Dovrei qui forse meglio spiegare anche il senso dell'espressione da me adoperata, che le amebe circolanti nulla hanno a che fare col processo febbrile. Ma si intende che, con tale espressione, io ho voluto affermare soltanto che il processo febbrile non è essenzialmente legato allo sviluppo delle anzidette amebe circolanti. Il che, in altri termini, vuol dire che io non entro nella questione se una parte di queste amebe possa, in qualche momento dello sviluppo, arrestarsi negli organi interni, per ivi seguitare la loro evoluzione ulteriore fino alla maturazione, oppure se queste amebe circolanti siano destinate a perire, essendo il processo febbrile esclusivamente legato al ciclo delle amebe che compiono il loro sviluppo sempre fisse negli organi interni.

* * *

L'intero processo, ho detto, non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni.

Giustamente tu potresti qui obiettare, che se questa affermazione corrisponde al vero, dovremmo pure aspettarci che negli organi interni si possa riscontrare, non una sola fase di sviluppo, ma, a periodi opportuni, tutte quelle forme che rappresentano l'intero ciclo del parassita, dall'origine al processo di riproduzione.

Questo è precisamente quanto può essere verificato in ciascun ammalato, qualora le osservazioni vengano eseguite colla necessaria successione e con determinate modalità; ed è appunto di questa ricerca che io mi sono prevalentemente occupato in questo periodo, valendomi di opportuni raffronti fra i reperti del sangue circolante, tolto dal dito, e quelli del materiale estratto dalla milza, mediante metodiche punture.

Forse a te potrà recare sorpresa il sentire come il fondamento del mio studio sia rappresentato da un metodo che con tanta insistenza è stato già adoperato allo stesso scopo da altri egregi studiosi. Non spetta a me lo spiegare il perchè delle differenze di risultato: io potrei solo osservare che ebbero certo qualche parte talune modalità di tecnica suggerite dalla pratica di laboratorio.

Con queste òsservazioni io ho adunque verificato che, in qualunque periodo sia fatto l'esame del contenuto splenico (inizio della apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell'accesso, accesso avanzato, defervescenza), si ha costantemente un reperto positivo riguardo alla presenza di parassiti, colla differenza però, che nei diversi periodi i parassiti medesimi si riscontrano in diversa fase.

Come risulta dai tanto numerosi e diligenti studî degli osservatori, che di questo argomento si occuparono in modo particolare, il caratteristico reperto parassitologico del sangue circolante nelle febbri estivo-autunnali è rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari non pigmentate o munite di pochissimi fini granuli pigmentali, amebe talora immobili a forma di cerchio, talora dotate di più o meno vivace movimento ameboide. Son note inoltre le poche modificazioni che subiscono tali amebe nei diversi periodi del processo febbrile, ed è pur risaputo che il segno caratteristico foriero del prossimo accesso febbrile, si ritiene dato dal riunirsi dei granuli pigmentali in un blocchettino unico nel corpo del parassita, mentre il globulo assume quell'aspetto che si dice ottonato. È a questo punto che i globuli parassitari si fisserebbero negli organi interni per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva (così detta sporulazione).

Mentre sullo speciale significato e sulla costanza dei così detti globuli ottonati, mi riferisco alle riserve e restrizioni precedentemente fatte, riguardo al reperto complessivo costituito dalle amebe endoglobulari circolanti, devo affermare che tutte le particolarità sin qui descritte intorno al reperto medesimo, caratterizzano solo la *prima fase della vita del parassita;* ciò affermo, lasciando, come già ho detto, insoluta la questione se sieno le stesse amebe circolanti destinate ad ulteriore sviluppo, oppure se questo ulteriore sviluppo riguardi prevalentemente od essenzialmente le amebe, che già hanno sede negli organi interni. Infatti, qualunque sia stato il quantitativo reperto parassitario del sangue circolante, nella milza si possono riscontrare, oltre le forme in tutto corrispondenti a quelle circolanti, anche forme di sviluppo ulteriore più o meno avanzato: si vedono cioè forme le quali, cominciando dalle sopraccennate amebe piccole con blocchettino di pigmento, vanno, con graduale successione, fino alla invasione completa del globulo ed al processo di riproduzione che descriverò in appresso. È notevole che, mentre la presenza del noto blocchettino centrale, per analogia con quanto si verifica nei parassiti della terzana e della quartana, venne fin qui considerata come espressione di maturazione e di imminente riproduzione, viceversa, in questa fase ulteriore di sviluppo interno, il parassita, pur essendo molto lontano della maturazione, mantiene sempre il suo pigmento in forma di unico bloc-

chetto, che va gradatamente aumentando fino ad un volume relativamente assai grande (Dico questo in generale, perchè devo fare una riserva per talune forme nelle quali mi fu dato di osservare l'avviarsi della riproduzione, mentre il pigmento era ancora sparso in granuli disseminati).

In tali fasi avanzate di sviluppo (compientisi negli organi interni), e particolarmente nel processo di riproduzione, esistono a mio giudizio non poche differenze, la cui designazione più precisa mi sembra per ora prematura. Mentre alcune sono regolarissime, tanto che si potrebbero paragonare alle note forme di scissione della terzana e della quartana, altre, invece, molto si allontanano dalle forme sin qui descritte e disegnate.

Considerando complessivamente i diversi stadî di sviluppo, parmi di potere distinguere per ora le seguenti tre fasi:

Prima fase, rappresentata dalle giovani amebe senza pigmento o provviste di qualche granellino, con tutte le modificazioni quali si veggono descritte e disegnate per le amebe ordinariamente circolanti nel sangue.

Seconda fase, rappresentata dalle piccole amebe col blocchetto centrale (comunemente considerato come segno di segmentazione) fino alla più o meno avanzata invasione del globulo rosso, talora con completa distruzione dell'emoglobina, talora con persistenza di un residuo di essa.

Questa seconda fase certo richiede per svolgersi un rilevante periodo di tempo. Basta considerare che dai piccoli parassiti grossi $^1/_5$ del globulo rosso (prima fase che si svolge nel sangue circolante), si arriva a forme che hanno distrutto quasi interamente il globulo ospite. Quale sia precisamente il tempo necessario al compiersi di questo secondo stadio, non oserei per ora precisarlo e neppure voglio mettere in campo le supposizioni che si presentano verosimili: certo è che, se si argomenta dal tempo impiegato nella prima fase, si potrebbe dire, almeno, che il tempo necessario per la seconda dovrebbe essere anche più lungo. Riguardo a questa fase, dovrò fare più oltre alcune considerazioni suggerite dai noti reperti riscontrati nelle perniciose.

Terza fase, rappresentata dai parassiti (con sviluppo endoglobulare avanzato o liberi) in diversa guisa modificati per l'ulteriore sviluppo e soprattutto pei processi di riproduzione.

Ciò che in modo speciale caratterizza questa fase, è la molteplicità e la irregolarità delle forme: ed è anche per questo che i dati relativi alla fase medesima sono tuttora molto incompleti e meritano studi ulteriori, così nel rapporto morfologico come in quello biologico.

Per ora, mentre mi prefiggo di tornare su questo argomento con una più completa descrizione, credo di poter dire che nel processo riproduttivo si possono fare le seguenti distinzioni:

a) Una riproduzione che potrebbe esattamente dirsi per segmentazione totale e che accade con una regolarità di fasi e di forme, che ha un riscontro abbastanza esatto con quanto si osserva nelle febbri intermittenti classiche. Malgrado questa regolarità di svolgimento, le forme che ne risultano, soprattutto riguardo alla grandezza, sono ancora caratterizzate da una relativa varietà. Nello stesso caso, massime nelle infezioni gravi, accanto a forme piccole e corrispondenti a quelle delle regolari segmentazioni descritte come compimento del ciclo quotidiano o terzanario estivo-autunnale e nei casi di perniciosa, si possono trovare forme eccezionalmente grandi: ne ho vedute e disegnate di assai grandi (assai più dei globuli rossi) e che contenevano approssimativamente da 40 a 50 parassiti giovani. In molti casi, invece, v'ha grande uniformità anche nella grandezza dei parassiti.

b) Una riproduzione la quale accenna ad un processo di endogenesi, per un interno differenziamento del protoplasma, e che si svolge in modo da risultarne, alla periferia della forma parassitaria, uno strato di sostanza a guisa di membrana. Da questo processo risultano forme, diverse per aspetto e per grandezza, d'apparenza cistica, contenenti da 2 a 8–10–12 corpiccioli a contorno bene spiccato di solito irregolarmente disposti intorno ad un blocco pigmentale;

c) Credo infine di potere riferire a forme di sviluppo avanzato e successivamente di riproduzione, sebbene con riserva, sentendomi ancora lontano dalla possibilità di precisarne le biologia, taluni particolari corpi di grandezza molto variabile, alcuni più piccoli dei globuli rossi, fino ad un terzo circa, altri di diametro pressochè uguale, altri di diametro anche maggiore; tali corpi sono costituiti da protoplasma omogeneo, anzi ialino e includono sempre un corpo pigmentale. Hanno tali corpi contorno irregolare spesso spiccatamente bernoccoluto o moriforme, e sono capaci di cambiare di forma. Sembra che essi possono arrivare alla riproduzione con modalità diverse.

A questo punto, devo fare un'osservazione a proposito dei noti e così caratteristici reperti di forme di segmentazione negli organi interni dei casi mortali di perniciosa, ai quali reperti, com'è pur noto, s'è attribuito il valore di coefficiente indispensabile per la dimostrazione del ciclo quotidiano o biduale delle amebe estivo-autunnali. Da quanto ho precedentemente esposto già risulta come, anche in linea puramente dottrinale, anzichè trovare fondata quest'argomentazione, io dovetti giudicare essa non si basasse che sopra una ipotesi

e pur questa non abbastanza giustificata. Se nel sangue circolante mancano affatto le forme di segmentazione o non vi si trovano che per rara eccezione, come può ammettersi che, trasportandoci senz'altro nel campo anatomo-patologico, entrino addirittura in linea quali argomenti dimostrativi i reperti cadaverici, senza che si noti una differenza a seconda che l'esame venga fatto molte ore o quasi immediatamente dopo la morte ? A me sembra che, non meno in linea puramente dottrinale che in linea pratica, siffatti reperti rappresentino piuttosto una prova contraria dell'asserito ciclo quotidiano o biduale, e cioè che essi valgano precisamente a dimostrare che quelle forme di riproduzione si rinvengono negli organi, perchè là stanno fisse, per compiervi l'intero ciclo. Se anche questa interpretazione fino ad ora poteva dirsi ipotetica, per quanto la più verosimile fra le ipotesi possibili, credo non abbia più tal carattere dopo i dati di fatto di cui ho dato conto nelle precedenti righe.

Converrà in proposito considerare che quel reperto anatomo-patologico, così come venne finora presentato, sarebbe un anello staccato nella successione dei fatti: verificherebbesi un vero salto dai fatti che si svolgono nel sangue circolante, ove non si trovano che le fasi iniziali dello sviluppo delle amebe, alle forme di riproduzione che, in quantità spesso enorme, si riscontrano negli organi interni. E devesi ancora ben rilevare che queste abbondanti forme di segmentazione entro gli organi, non sono qualche cosa di speciale dei casi di perniciosa, ma reperto costante e che ha un perfetto riscontro (a parte la diversa quantità) in quanto è dato verificare in ogni caso di febbre estivo-autunnale, purchè la osservazione venga eseguita colle volute condizioni. Ma, più che a tutto questo, si deve aver riguardo al fatto, qui messo in sodo, che mediante indagini opportunamente condotte si può stabilire la completa continuità di successione dalle forme iniziali – le piccole amebe endoglobulari circolanti – alle forme di medio (già sicuramente spettanti agli organi interni) e forme di avanzato sviluppo, comprese le fasi di riproduzione: «in ogni caso, ho precedentemente dichiarato, l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo, rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo del decorso clinico nel quale l'esame venga praticato (inizio della apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell'accesso, accesso avanzato, defervescenza). S'intende, però che nei diversi periodi si trova una prevalenza delle forme riferibili all'una o all'altra fase».

Non posso, infine dimenticare i casi di segmentazione endoglobulare verificati nel sangue circolante e che si interpretano come segmentazione delle amebe circolanti (quelle da me riferite alla prima

fase). Questi pochi reperti, in singoli casi riscontrati anche da me, possono avere una doppia interpretazione e cioè:

1°) Che si tratti veramente di una segmentazione precoce a sostanza globulare ben conservata, quale si osserva anche nelle febbri intermittenti comuni (veggasi ad es. la descrizione ed il disegno ch'io stesso ho fatto per la quartana);

2°) Che trattisi, invece – interpretazione questa cui più volotieri mi accosto – di forme che, quasi casualmente, sieno uscite dagli organi interni per entrare nel sangue circolante.

Nell'uno e nell'altro caso è evidente che, trattandosi di reperti eccezionali, essi non possono costituire la base di una legge. La seconda interpretazione, poi, è anche in armonia colla mia dottrina dello sviluppo continuato negli organi interni.

Certamente questi reperti di regolari forme di sporulazione endoglobulare, così nel sangue circolante come nella milza, si possono con frequenza alquanto maggiore verificare nei casi più gravi (perniciose), ma questo significa soltanto che, in casi siffatti, i parassiti di sviluppo più o meno avanzato, che possono trovarsi in grandissima quantità negli organi interni, sono entrati in circolazione in numero un po' maggiore.

È superfluo il dire che la successione delle forme raggruppate nelle tre fasi descritte, può essere verificata con maggiore o minore regolarità e purezza a seconda della maggiore o minore regolarità del processo febbrile; in fondo, credo di potere affermare che nella milza si può osservare una successione di forme, che ha certa corrispondenza con quella che tanto più facilmente può essere verificata nel sangue circolante dei casi di terzana e quartana classiche. In questo ordine d'idee, sto anzi per dire che l'esame della milza, teoricamente dovrebbe dare lo stesso risultato dell'esame del sangue del dito nelle febbri intermittenti comuni. Ho detto teoricamente, perchè a parte le difficoltà tecniche dell'esame, di gran lunga maggiori, per la milza si presenta l'impossibilità clinica di fare una certa serie di punture metodiche successive.

Pei criteri che questi esami possono fornire, importa assai avere in mente che i parassiti malarici entro il tessuto splenico non sono distribuiti in modo uniforme, ma a focolai e che, mentre in taluni focolai stanno raggruppate forme riferibili a certe fasi in altri possono prevalere le forme appartenenti ad una fase più o meno diversa.

Da quanto precede risulta adunque, che l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo nel quale si fa l'esame. Si intende però che, nei diversi periodi, si trova una accen-

tuata prevalenza dell'uno o dell'altro gruppo di forme. In ogni modo, sempre riesce più facile, come nelle intermittenti comuni, rintracciare le forme di avanzato sviluppo o di vicina sporulazione. Vuol essere notato su questo punto che, mentre si è fin qui insistito nel dire che le forme di segmentazione si possono più facilmente trovare nella milza in coincidenza del brivido, in fatto la cosa accade in modo assai diverso; precisamente la ricerca delle dette forme di sviluppo più avanzato e di segmentazione, anche nelle forme regolari si fa con migliore risultato parecchie ore prima (3-4-5-6) dell'insorgenza della febbre. Parmi anzi che questa precedenza della maturazione dei parassiti rispetto all'insorgenza della febbre costituisca veramente altra particolare nota per le febbri estivo-autunnali. Naturalmente, non prendo qui in considerazione i casi gravissimi – perniciosi – nei quali le forme di segmentazione pel vicino succedersi ed incalzarsi delle diverse fasi possono trovarsi in qualsiasi periodo.

Sembrami opportuno notare ancora, che nelle febbri estivo-autunnali difficilmente si osserva quella regolarità e allineamento, nella successione delle fasi di sviluppo, che è invece così caratteristico per le intermittenti comuni. Tal fatto evidentemente non è senza importanza clinica, in quanto che, come spiega la graduale insorgenza della febbre e la forma continua o subcontinua di essa, così ci da *ragione della meno frequente comparsa del brivido in tal gruppo di febbri malariche.*

* * *

In precedente punto, nell'accennare, con linee molto generali, alle fondamentali differenze che esistono tra le febbri intermittenti classiche (terzane e quartane con loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, io ho già ammesso, a priori, che oltre alle differenze nella sede anatomica del parassita, vi possono essere anche delle differenze risultanti « dalle condizioni locali, fors'anche istologiche, nelle quali il parassita è obbligato a vivere ». Con queste parole io ho inteso riferirmi ad un possibile *sviluppo endocellulare dei parassiti malarici* (sviluppo in leucociti od in elementi dei tessuti) ed alle condizioni di eccezionale protezione che da questa recondita sede ad essi possono derivare. Ora, anche su questo speciale punto delle mie osservazioni credo opportuno fermare per un momento la nostra attenzione. Voglio, anzi, subito rilevare che la discussione qui strettamente si connette con quella sul così detto fagocitismo e sui ben noti reperti clinici ed anatomo-patologici che al processo fagocitario si riferiscono.

I casi di inclusione dei parassiti malarici nei globuli bianchi, da noi vengono genericamente riferiti a fagocitismo, nel senso che trattisi di un processo di distruzione di quelli effettuata da questi. Siamo anzi abituati a tener conto delle successive modificazioni, cui gli stessi parassiti vanno incontro in modo graduale, per l'azione dissolvente del protoplasma dei globuli bianchi, ravvisando in tale processo fagocitario uno dei coefficienti per la frequente attenuazione od estinzione spontanea dell'infezione malarica.

Ora se tutto questo può essere ammesso come giusto per la massima parte dei casi, e soprattutto per quelli nei quali il processo patogenico ha la principale sua sede nel sangue circolante (terzane e quartane classiche colle loro combinazioni), ciò non vuol dire che il processo debba svolgersi sempre e con assoluta necessità nello stesso senso distruttivo. È, invece molto verosimile che, analogamente a quanto è stato ammesso per microrganismi patogeni di altra classe anche i parassiti malarici inglobati dai globuli bianchi, anzichè andare incontro ad un processo distruttivo, possano, in certe condizioni, continuare a vivere, svilupparsi, riprodursi, per avventura, ben anco prendendo essi stessi il sopravvento sulla vita degli elementi che li hanno inglobati (1). Questa supposizione è suffragata da una serie di reperti che meritano d'essere presi in molta considerazione, quali coefficienti che aiutano a spiegare talune circostanze di significato più generale; s'intende che qui io intendo esclusivamente riferirmi alle febbri estivo-autunnali. I reperti sui quali ora richiamo in modo speciale l'attenzione sono, come dissi, tanto *anatomo-patologici*, quanto *clinici*.

I primi sono rappresentati dalla presenza, in diversi fra gli organi interni, particolarmente midollo delle ossa e milza, di un numero più o meno grande, talora enorme, di cellule contenenti i parassiti malarici in tutte le diverse fasi del loro ciclo, cioè dalle piccole amebe endoglobulari alle forme di sviluppo più avanzato, comprese le fasi riproduttive. I parassiti inclusi sono talvolta in quantità così grande da risultarne l'immagine di vere forme cistiche; gli stessi parassiti inglobati, poi, come dirò appresso, se talvolta presentano veramente i segni di un processo distruttivo da cui sono invasi, ben di sovente, invece, si presentano ottimamente conservati e colla fisonomia di forme, che, pur appartenendo a fasi diverse, accennano a sviluppo progressivo.

(1) Su questo argomento come vogliono essere menzionati i macrociti *necrociti* o *necrobiotici*, accennati da BIGNAMI nelle sue « ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose » (pag. 22 e FIG. 12 tav. 1ª), così devesi pure tener conto delle osservazioni in base alle quali anche BASTIANELLI venne indotto ad ammettere che « con la funzione fagocitaria, i leucociti subiscono delle alterazioni per le quali finiscono per cadere in necrosi ». (I leucociti nell'infezione malarica, pag. 17-19).

Di natura e carattere essenzialmente eguale sono i reperti che chiamai clinici, in quanto risultano dall'esame del materiale ottenuto mercè le metodiche punture spleniche esploratorie.

Qui non intendo occuparmi dei reperti anatomo-patologici, ma osservo soltanto che, mentre la presenza di cellule contenenti parassiti malarici, a diverso periodo di sviluppo, costituisce uno dei più ovvii reperti cadaverici, soprattutto nelle forme perniciose con accentuata localizzazione splenica o midollare, non può dirsi altrettanto nel riguardo clinico pel contenuto splenico. È però vero, che, anche nel materiale splenico, lo stesso reperto a me si è presentato, sebbene in misura assai diversa, con tale frequenza, da farmi inclinare ad ammetterne la costanza, dovendosi pur tener conto della possibilità che i casi nei quali quella verifica è mancata, siano in parte da attribuirsi ad insufficienza delle indagini. E qui vuolsi anche prendere in considerazione la *distribuzione a focolai dei gruppi parassitari* nelle diverse loro fasi, di cui ho precedentemente fatto parola. Tutto questo è, ad ogni modo, subordinato al diverso grado dell'infezione. Mentre nelle infezioni di notevole intensità e aventi spiccata tendenza ad aggravarsi, le cellule contenenti un numero più o meno grande di parassiti, possono essere tanto numerose per cui nel materiale splenico di ogni puntura in un solo campo microscopico s'arriva a scoprirne parecchi, nei casi più lievi, invece, le stesse forme possono essere così rare, che solo coll'insistente studio di parecchi preparati si può arrivare a scoprirne qualcuno.

Del resto anche nello speciale riguardo delle manifestazioni fagocitarie, le febbri estivo-autunnali presentano note includenti altre differenze di processo fra esse e le febbri intermittenti classiche. Meritano, ad esempio, d'essere rilevate le differenze seguenti:

1°) Che mentre nelle intermittenti classiche, le manifestazioni fagocitarie, con molta facilità verificabili anche nel sangue circolante, si svolgono in corrispondenza di ben determinata fase del ciclo parassitario (intorno alla fase di segmentazione, quando la sostanza globulare è distrutta e nel breve seguito, fino a quando le giovani forme si sono allontanate), viceversa, nelle febbri estivo-autunnali è ovvio il verificare, che, nei preparati di materiale splenico, le forme inglobate possono riguardare tutte le diverse fasi del ciclo, dall'inizio di questo, rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari, punto o scarsamente pigmentate (1° stadio) e forme successive di graduale invasione della sostanza globulare (2° stadio), alla forma di riproduzione, colle diverse fasi di questa.

2°) Che mentre, rispetto al decorso clinico, nelle febbri intermittenti classiche, la verifica delle manifestazioni fagocitarie, in gene-

rale è possibile solo in determinati periodi del decorso degli accessi (inizio e prime ore). viceversa, nelle febbri estivo–autunnali lo stesso reperto, se appena trattasi di forme un po' accentuate, nel materiale splenico può essere verificato in qualsiasi periodo.

Ora, se teniamo conto di tutte queste circostanze e soprattutto del fatto che entro le cellule fagocitarie possono trovarsi tutte le fasi dei parassiti; se ancora ricordiamo che i parassiti inglobati di tutte le fasi, in prevalenza offrono fisonomia di *forme attive e di sviluppo progressivo*, anzichè di forme colpite da processo regressivo, non apparisce certo infondata l'idea, che i parassiti delle febbri estivo–autunnali, inglobati dalle cellule midollari o spleniche, entro queste trovino le condizioni adatte per vivere, e ulteriormente svilupparsi, verificandosi un vero ciclo endocellulare.

Dato ciò, si presenta pure ovvia l'idea che tale sviluppo endocellulare rappresenti, insieme al fatto del trovarsi i parassiti fissati nell'intimo del tessuto splenico (sia pure in parte stagnanti entro i capillari), uno dei dati valevoli ad illuminare taluni punti del problema clinico, che finora hanno figurato fra le incognite.

A me sembra, ad esempio, che, in siffatte condizioni di vita i parassiti malarici veramente godano il vantaggio di una singolare protezione rispetto all'azione dei farmaci antiparassitarî. Da questo ordine di dati, quale naturale conseguenza scaturirebbe una soddisfacente spiegazione e della non infrequente impotenza della chinina, pur amministrata, colle più alte dosi come nelle febbri estivo-autunnali è uso (fatto questo che, figura fra i più impressionanti nello studio clinico di tale gruppo di febbri) e delle recidive, che, malgrado tutto, con tanta frequenza le stesse febbri presentano, facilità di recidiva che pur costituisce altra fra le note cliniche caratteristiche delle febbri estivo-autunnali (1).

* * *

Volendo soddisfare, nel modo meno incompleto possibile, all'impegno assuntomi di qui esporre le impressioni, che mi sono rimaste in seguito agli studi compiuti nel periodo estivo-autunnale ora trascorso, dovrei ancora prendere in esame una serie di dati degni tutti della maggiore considerazione. Ma oramai temo di aver già sorpassato i confini dell'esposizione sommaria che io mi era proposto; pertanto, credo di dovermi limitare ad una semplice enumerazione degli altri fatti (ciascuno dei quali meriterebbe se ne facesse argomento di speciale studio) che mi hanno maggiormente colpito.

(1) È noto che non sempre le recidive sono legate alla presenza delle semilune.

In modo particolare stanno impresse nella mia mente taluni casi dimostranti le *diverse speciali localizzazioni*, che possono avere i parassiti malarici.

Ricordo in prima linea un caso (ammalato n. 54 accolto in Sala Benedettina il 16 settembre) riguardo al quale, mentre per una serie di giorni, con molti, insistenti e accuratissimi esami, il sangue del dito aveva dato risultato negativo, viceversa le punture spleniche diedero abbondantissimo reperto positivo di parassiti in diverse fasi di sviluppo e, s'intende, essendo pur numerose le forme di segmentazione. Il reperto negativo da me ottenuto, poteva indurre ad un errore diagnostico: io appunto ero tratto a sospettare di altra malattia infettiva (l'ammalato era stato portato nella Clinica in istato algido), ma l'occhio clinico del professore ROSSONI aveva ravvisato l'infezione malarica, e infatti le punture spleniche confermarono interamente questa diagnosi. L'ammalato morì e, per quanto io posso giudicare in base all'esame non ancora completo dei pezzi anatomici, la infezione era localizzata esclusivamente alla milza.

In questa serie di casi ricordo ancora il malato ricoverato il giorno 5 ottobre nel letto n. 44 della Clinica. Anche in questo, tenuto conto della sindrome sintomatologica e del risultato negativo dell'esame del sangue circolante, contro l'opinione del prof. ROSSONI io ero inclinato ad ammettere l'esistenza di una infezione tifosa, ma anche in questo, la puntura splenica dimostrò un abbondante reperto parassitario malarico; al quale reperto ha fatto poi riscontro la successiva comparsa di pochissime amebe nel sangue circolante.

Un caso classico di perniciosa, morto il giorno 19 del p. p. settembre nel comparto del Dott. TAUSSIG e sezionato dal Dott. BASTIANELLI, ha lasciato in me un incancellabile ricordo, come esempio di una speciale localizzazione. L'infermo, quando venne portato nella corsia, presentava sintomi colerici così spiccati che parvero necessarie le culture speciali a scopo diagnostico. Queste diedero risultato negativo, mentre nel sangue circolante si trovarono in questo caso abbondanti le amebe malariche. L'autopsia fece riconoscere nell'intestino una sorprendente localizzazione di parassiti malarici in tutte le loro fasi di sviluppo, mentre negli altri organi il reperto parassitario era sommamente scarso o mancante. Senza continuare più oltre ad annoverare casi di localizzazione (tra i quali sono pure notevoli quelli nei capillari cerebrali), noto che questi fatti senza altro mi ricordano il concetto da lungo tempo formulato nei tuoi scritti, dai quali già appariva come le diverse forme di perniciosa dipendessero da diverse localizzazioni dell'agente morboso. « La debolezza speciale di un or-

gano o di un apparato rende gli apparati e gli organi più esposti al colpo della potenza nociva, che vi fa punta su, stanziandovi un sintoma più o meno grave e letale ».

Qui pure meriterebbero speciale ricordo, come avrebbero meritato uno studio più accurato di quello che io ho potuto fare, casi nei quali, mentre il sangue circolante aveva dato il solito reperto di scarse o poco abbondanti amebe, viceversa nella milza si trovarono in discreta quantità o abbondanti le forme semilunari nelle diverse fasi del loro sviluppo endoglobulare e libero. Riguardo a queste osservazioni, io mi limito a notare come esse sieno in perfetto rapporto colla legge sviluppata in queste righe (1).

(1) Poichè quasi per incidenza, ho qui toccato delle forme semilunari, sebbene mi sia prefisso di non occuparmi in questo scritto dei casi con reperto siffatto, voglio tuttavia anche su tale argomento mettere in nota un'osservazione: trattasi anzi di una obiezione che io intendo fare a me stesso.

Nel mio studio sulle febbri a lunghi intervalli, mentre ho dimostrato la reale esistenza di forme cliniche caratterizzate dall'insorgenza di accessi febbrili, isolati, od a gruppi, separati da periodi di apiressia della durata di parecchi giorni (5, 8, 10, 12, ecc.) io ho pur inteso rilevare; 1º) che codesti tipi di febbre intermittente malarica sono legati alla presenza nel sangue circolante delle diverse forme parassitarie appartenenti al gruppo delle così dette semilune (s'intende le forme di viluppo già avanzato, quali, di regola, si trovano nel sangue circolante); 2º) che in detta categoria di febbri, in corrispondenza degli accessi ha sempre luogo un'invasione nel sangue circolante di maggiore o minor quantità delle note piccole amebe endoglobulari, che presto scompariscono dopo appena un accenno di sviluppo.

Ora tenedo conto di questi fatti, di più considerando che anche nel sangue circolante le forme semilunari si presentano sotto forme notevolmente diverse e tali da far supporre si tratti di modificazioni riferibili a successive fasi di sviluppo, pur dichiarando di non essere riuscito a constatare la fase riproduttiva, ho creduto di poter ritenere che la periodica comparsa delle piccole amebe endoglobulari in coincidenza degli accessi, si dovesse ad una fase riproduttiva o ad un processo di segmentazione delle semilune. Ricordo, anzi, come in proposito io abbia ben anco formulato in forma ipotetica, uno schema delle successive fasi di sviluppo.

Contro questi studi vennero bensì sollevate delle obiezioni; e si vollero anche negare le febbri a lungo intervallo, riferendo i casi da me così interpretati a semplici recidive.

Senza negare l'esistenza di casi che possono essere interpretati altrimenti, a quest'ora, per le molte osservazioni comunicatemi, credo di essere autorizzato a ritenere confermata la eccezionale esistenza di febbri le quali, per legge parassitaria, ricorrono a lunghi e più o meno irregolari intervalli e legate alla presenza nel sangue delle forme semilunari. Per altro, quanto alla più precisa interpretazione patogenica, in presenza dei nuovi dati da me quì esposti, è evidente che ora si presentano altre possibilità.

Dal momento che ora devesi ritenere che le febbri intermittenti malariche caratterizzate dalla presenza di semilune nel sangue circolante, nel loro periodo iniziale (quando nel sangue non si trovano che le piccole amebe endoglobulari) sono legate a forme parassitarie che vivono, crescono, si riproducono, compiono il loro ciclo negli or-

Speciale nota, infine, richiede la questione della *derivazione del pigmento*, di cui periodicamente si vede un'invasione (rappresentata da leucociti melaniferi) nel sangue circolante, mentre nel sangue stesso non si vedono che amebe non pigmentate o munite solo di tenuissimi granuli. Basta avere una volta osservato il contenuto splenico, colla formazione su larga scala del pigmento da parte dei parassiti, per allontanare ogni idea, che per spiegarci l'accennata comparsa del pigmento in grosse o piccole zolle, sia necessario ricorrere ad una speciale produzione di esso, diversa da quella parassitaria, per opera dei globuli bianchi.

* * *

Per ciò che riguarda i più precisi rapporti dei fatti sin qui menzionati collo svolgimento del quadro clinico delle febbri estive-autunnali e in ispecie colle curve termografiche, coi tipi febbrili, ecc. io lascio a te di fare le considerazioni che sarebbero del caso.

Per mio conto, io – che avevo avuto la fortuna di scoprire la biologia dei parassiti delle febbri classiche e i rapporti esistenti tra lo sviluppo dei parassiti e le diverse fasi della febbre – avrei sperato di poter anche qui ricostruire la storia naturale dei parassiti delle febbri estivo-autunnali, non avendo trovato conformi ai dati di fatto il ciclo quotidiano o biduale fin qui descritto. Invece debbo dire che i risultati da me ottenuti finora, non mi permettono di esporre sullo speciale argomento, nulla di preciso; questi risultati mi fanno anzi giudicare, che tanto riguardo alla biologia dei parassiti delle febbri estivo-autunnali, quanto riguardo alle molte questioni relative, toccate in questo lavoro, rimane ancora aperto il campo per molteplici ricerche future.

gani interni, senza che le forme di avanzato sviluppo compariscano nel sangue circolante, come si può escludere che anche nei periodi successivi di tali febbri, quando il reperto parassitario è esclusivamente rappresentato, almeno in apparenza, dalle semilune circolanti (colla periodica invasione delle piccole amebe), come si può escludere, dico, che anche gli accessi febbrili ripetentisi ad intervalli più o meno lunghi, piuttosto che legati alla supposta fase riproduttiva o di segmentazione delle semilune circolanti, siano invece legati al ciclo di sviluppo delle forme parassitarie aventi stabile domicilio negli organi interni?....

Quest' obiezione veramente non ha che il valore di un'ipotesi e di un'ipotesi alla quale non difficilmente potrebbesi contrapporre delle osservazioni certo non insignificanti; è ad ogni modo troppo evidente che la sicura soluzione del problema qui posto, non potrebbe derivare che da ulteriori affatto speciali ricerche.

* * *

Ad ogni modo, fin d'ora, in base ai risultati precedentemente esposti e pur tenendo conto delle lacune, io credo che, così dal punto di vista della patogenesi parassitaria, come dal punto di vista clinico, le febbri da infezione malarica si possano distinguere in due grandi gruppi:

PRIMO GRUPPO. — Febbri la cui patogenesi è legata a parassiti che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono le fasi del loro ciclo nel sangue circolante.

SECONDO GRUPPO. — Febbri la cui patogenesi è legata a parassiti che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono il loro ciclo, in condizione di relativa stabilità, negli organi interni (particolarmente midollo delle ossa e milza).

Le febbri di *primo gruppo*, ormai con sicurezza, si riferiscono a *specie* o *varietà* diverse di parassiti, ed in relazione colla diversa biologia di questi, possiamo distinguere:

a) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parassita (*amoeba malariae* var. *febris quartanae*) che compie il suo sviluppo in tre giorni. Come ormai è generalmente riconosciuto, a seconda che in questo sottogruppo di febbri l'infezione è rappresentata da una, due, tre colonie o generazioni parassitarie, v'hanno le quartane semplici, le doppie, le triplicate (speciale categoria di febbri quotidiane), lasciando a parte certe febbri irregolari, pur riferibili, col criterio parassitologico, alle quartane e che sono legate a parecchie generazioni di parassiti che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

b) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parassita (*amoeba malariae* var. *febris tertianae*) che si sviluppa in due giorni. A questa seconda specie o varietà di parassita malarico appartengono, a seconda che nel sangue esiste una o due generazioni o colonie di parassiti, maturanti con un giorno di intervallo, i tipi della terzana e di terzana doppia altra speciale categoria di quotidiane. È superfluo il dire che, per ragione parassitaria e clinica possono ancora riferirsi a questo sottogruppo certe febbri irregolari, perchè legate alle stesse amebe della febbre terzana, le quali qui pure possono trovarsi in colonie o generazioni che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

Al *secondo gruppo* appartengono febbri che clinicamente si presentano sotto tipi multiformi, spessissimo irregolari, e riguardo alle quali, pel momento, non è possibile fare un raggruppamento basato su una determinata biologia o ciclo di sviluppo del parassita. Stanno

quì raggruppate molte febbri le quali, a seconda della durata e del modo di succedersi degli accessi o del complessivo contegno della curva termica, si presentano col tipo di quotidiane, di bidue (curve termiche che comprendono parte di due giorni) di irregolari, di subcontinue e subentranti, di perniciose.

Trattasi in ogni caso di generazioni parassitarie che trovandosi ne' parenchimi degli organi in diverse fase di sviluppo, a periodo abbastanza regolare, oppure con successione più o meno continuata, dànno origine a gettate o colonie di giovani forme che in quantità o grande o piccola od insignificante possono venire riversate nel sangue, dando luogo al noto reperto di piccole amebe endoglobulari.

Entrano in questo grande gruppo le febbri che dominano, durante i mesi più caldi, nei paesi ove la malaria ha maggiore intensità e virulenza (campagna romana, paludi pontine, maremma toscana, alcune zone delle Puglie, della Basilicata, di Sicilia, Sardegna, Algeria, Caucaso, molte plaghe dell'America, ecc. ecc.). S'intende che questa localizzazione non è rigorosa, giacchè, ad esempio anche nei paesi ove la malaria di solito è mite non è escluso che, in circostanze speciali, possano insorgere forme da riferirsi a questo stesso gruppo. È anche per questo che assai più importante della distinzione basata su criterio topografico, od anche di stagione, è quella che ha riguardo al criterio patogenico ed emerge dalla biologia e prevalente sede di sviluppo dei parassiti.

Nel riguardo diagnostico, importa tener conto che – mentre nel primo gruppo l'esame microscopico del sangue sempre fornisce risultato positivo in ogni periodo dell'andamento clinico, colle caratteristiche modificazioni legate alle diverse fasi di sviluppo che prevalentemente si svolgono nel sangue – nel secondo gruppo invece (febbri estivo-autunnali), nè è assolutamente costante il reperto specifico pel sangue circolante, nè le forme parassitarie che si vedono nel sangue circolante presentano quella successione di fasi che invece è così caratteristica per le febbri del primo gruppo: soprattutto non v'ha rapporto di proporzione tra il reperto ematologico e le manifestazioni generali dell'infezione malarica.

Non meno per ragione parassitologica che per ragione clinica, a questo stesso gruppo di febbri devonsi ascrivere le febbri intermittenti, di vario tipo, legate alla presenza nel sangue di quelle forme la cui biologia rimane ancora non ben determinata e che, per la figura sotto la quale prevalentemente si presentano, vennero designate col nome di semilune o di corpi falciformi (LAVERANIE secondo la denominazione di GRASSI). Come figurano qui le febbri intermittenti a lunghi intervalli, così a questa stessa categoria si possono

ancora riferire molte febbri a intervalli brevi, come pure altre quotidiane, delle subcontinue, ecc. Ho detto per ragione parassitologica, e con ciò ho inteso accennare alla derivazione delle semilune dalle stesse piccole amebe endoglobulari (estivo-autunnali), la quale derivazione, se solo eccezionalmente può essere osservata nel sangue, abbastanza facilmente può invece essere studiata, mercè la verifica di una successione di fasi, nel midollo delle ossa e nella milza, nei casi di perniciosa mortale. La ragione parassitaria risulta anche dal fatto che nei casi di questa categoria, gli accessi febbrili sono sempre accompagnati da una più o meno abbondante invasione nel sangue circolante di piccole amebe endoglobulari, verosimilmente originate per processo formativo speciale degli stessi corpi falciformi.

La ragione clinica, emerge dall'ovvia sperienza che le febbri legate alle semilune si presentano sempre come una successione delle febbri che nel periodo iniziale si svolsero quali febbri o quotidiane o bidue o irregolari ecc. riferibili al nostro secondo gruppo.

BONIFICA UMANA O PROFILASSI CHININICA NELLE REGIONI RISICOLE

RELAZIONE

dell'Onorevole Senatore Prof. CAMILLO GOLGI

BONIFICA UMANA O PROFILASSI CHININICA NELLE REGIONI RISICOLE [1]

RELAZIONE

dell'Onorevole Senatore Prof. CAMILLO GOLGI

Prima che io inizi lo svolgimento del tema che, per le benevoli insistenze del Comitato organizzatore di questo Congresso, ho accettato di trattare, mi si permetta di manifestare il profondo compiacimento che a me deriva dall'opportunità offertami di parlare in questa vetusta e patriottica città, che, alle antiche glorie dell'arte e del giure, seppe aggiungere il merito di una preveggenza civile per la quale essa ha potuto conseguire un primato fra le città italiane.

È qui infatti che, fin dal XVI secolo, il tema dei rapporti delle prime risaie, introdotte nel territorio, colle vicende salutari ed economiche della popolazione, potè assurgere a dignità di problema meritevole di studio, di discussione e di susseguenti discipline legislative.

Mentre, per ovvie ragioni di tempo, non mi è dato di lumeggiare, nemmeno colla forma più sintetica, l'evoluzione storica delle vicende riflettenti il problema della malaria ne' suoi rapporti colla risaia, è invece per me dovere preciso, al quale non mi posso sottrarre, quello di fermare per un istante il mio pensiero sul momento presente. Questo io devo fare anche per poter presentare il mio riverente omaggio al corpo sanitario di questa regione alla cui opera perseverante, svoltasi alla luce dei più recenti progressi della scienza, si deve, se malgrado le intrinseche difficoltà del problema, gli ostacoli sempre opposti da atavici pregiudizi e ad onta delle passioni che, troppo di frequente, han turbato il diffondersi delle conoscenze sugli effetti della risaia, qui si son potuti ottenere risultati che han meritato l'ammirazione e la riconoscenza di tutto il nostro paese.

Nel toccare questo argomento, alla mia mente si affaccia il nome del valente Dott. S. BARAVALLE al cui apostolato svoltosi sia coll'azione personale di medico illuminato, che sempre si ispira agli incessanti progressi della scienza, sia colle pubblicazioni, ammirate anche pel sentimento patriottico al quale sono improntate, tanta parte ha avuto nel successo, pel quale nel territorio vercellese, la malaria che, fino a pochi anni addietro qui esisteva ancora quale un vero flagello, può ormai dirsi debellata.

(1) Estratto dagli *Atti del IV Congresso Risicolo*. Vercelli, Novembre 1912.

Tale successo, voglio dirlo colle stesse parole del Dott. BARAVALLE – in quanto esse sintetizzano la vastità del problema – fu ottenuto « per opera cosciente di medici e di malati, per opera cosciente di proprietari e di lavoratori, che precorsero coi fatti le ultime disposizioni della legge, le quali, consacrando ed intensificando un'azione benefica già in corso, resero più vicino il raggiungimento del fine... ».

Al saluto riverente che io rivolgo alla città di Vercelli esempio di civiltà e di nobili iniziative, è quindi unito il mio omaggio al corpo sanitario di questa regione, al quale mi legano precedenti rapporti di lavoro, e il mio plauso al Dott. BARAVALLE pel successo che nello speciale campo della lotta contro la malaria, egli ha saputo conseguire e così efficacemente illustrare.

* * *

La trattazione di un tema concernente la malaria ne' suoi rapporti colla risaia, ormai può dirsi tradizionale nei Congressi risicoli: lo stesso tema, infatti, con poche varianti di forma, ha figurato in tutti i Congressi del genere finora tenuti in Italia. E poichè tutti questi Congressi si sono svolti dopo che le moderne conquiste sulla natura e sul modo di diffusione della malaria, sono diventate – anche nei riguardi della pratica loro applicazione all'igiene – patrimonio diffuso, sto per dire popolare, così appare giustificato il dubbio che, di volta in volta, la trattazione del tema medesimo abbia potuto essere fatta da qualche punto di vista nuovo.

Se per la grande maggioranza degli argomenti, detti di attualità, che soglionsi discutere nei Congressi, il dubbio qui accennato potrebbe apparire giustificato, non altrettanto può dirsi del tema malarico nei suoi rapporti colla risicoltura. Egli è che esso non soltanto è vasto complesso e implicante una quantità di altri problemi apparentemente molto diversi e così lontani gli uni dagli altri da poter sembrare non vicendevolmente collegati, ma inoltre i fatti che vi si riferiscono e devono essere considerati e discussi, si prestano ad interpretazioni diverse, ognuna delle quali può avere un valore molto diverso anche ne' riguardi delle applicazioni all'igiene individuale e sociale.

È da considerarsi anche, che il problema della malaria, ne' suoi rapporti colla coltivazione a riso dei nostri campi, esorbita, da varî punti di vista, dai confini della medicina scientifica e della scienza pura, per sconfinare nel campo economico e perfino in quello politico, nei quali campi è troppo difficile che giudizi e discussioni non vengano ottenebrati da passioni individuali o collettive.

* * *

Con giusta visione delle cose, la benemerita Presidenza ha giudicato conveniente richiamare l'attenzione dei congressisti sullo speciale argomento della bonifica umana. Ora io, senza perdere di vista la ben precisata questione a cui nel tema medesimo si accenna, vedo l'opportunità di rivolgere prima un rapido sguardo retrospettivo al modo col quale la questione della malaria ne' rapporti colla risicoltura, è stata considerata e si è svolta nei Congressi risicoli che hanno preceduto questo. Siffatto richiamo, mentre è istruttivo, in quanto vale a dimostrare che anche su questo speciale argomento, come negli studi di scienza in generale, i problemi nuovi si succedono e si incalzano con naturale evoluzione progressiva, include motivi di grande soddisfazione perchè ne porta alla nuova constatazione della elevatezza di pensiero e dell'ammirabile spirito di progresso che in queste riunioni ha sempre dominato. Ciascun Congresso risicolo ha rappresentato un passo, volta per volta più decisivo, nell'applicazione del pensiero scientifico alla pratica agricola ed all'igiene sociale ed individuale, e nelle discussioni, che in ciascun Congresso si sono svolte, noi possiamo scorgere la più confortante documentazione della nobile aspirazione degli agricoltori così ad applicare, nei limiti del possibile, i postulati della scienza al progresso dell'agricoltura – che è tanta parte della ricchezza del nostro paese – come a far opera per la elevazione civile, sociale ed economica dei lavoratori della terra.

È pur giusto si ricordi che i concordi voti usciti da ciascuno di questi nostri Congressi hanno esercitato una benefica influenza anche sulle leggi sulla risaia e per combattere la malaria, delle quali, in quest'ultimo decennio, l'Italia si è arricchita.

Il più autorevole uomo di governo che ora vanti l'Italia e che pur ora ne regge le sorti, a proposito appunto di una delle leggi sanitarie ed economiche, che s'andavano invocando con ammirabile comprensione delle cose, anche di scienza, sentenziava che la legislazione sanitaria non può nè deve precorrere il progresso scientifico, ma uniformarsi ad esso entro i limiti delle verità universalmente accettate, dichiarando poi che le recenti scoperte intorno all'eziologia della malaria ed all'impiego dei mezzi per prevenirla e combatterla dànno affidamento che, fra non molti anni, ne sarà forse dato di fare in tutto scomparire la malaria derivante dalla coltivazione del riso.

Ebbene, da parte nostra io credo sia giustificato il convincimento che alla serie di leggi sanitarie e sanitario-economiche che in questo ultimo decennio si sono succedute – quelle sulle risaie compresa –

abbiano molto contribuito gli unanimi voti usciti dai Congressi risicoli: in quei voti, ben a ragione l'On. Giolitti ha potuto ravvisare la più sicura dimostrazione che ai principî a quel modo affermati, ormai si dovesse attribuire il significato di verità universalmente accettate.

Ma eccomi al compito di rivolgere uno sguardo retrospettivo all'opera che nei precedenti Congressi è stata svolta in ordine a quello che ho chiamato « *tema tradizionale* » della malaria ne' riguardi della risicoltura.

Prima della serie, si presenta alla nostra memoria la bella ed erudita relazione presentata dal Dott. DEL-BONO fin dal 1901 in occasione del Congresso risicolo di Novara, col titolo « L'influenza della risaia sulla malaria e l'igiene delle regioni delle risaie ». In quella lucida esposizione, nella quale, è doveroso il ricordarlo, i diversi argomenti relativi alla questione furono svolti alla luce delle più recenti conquiste scientifiche, era fatta la giusta parte alle conoscenze sulla natura dell'agente specifico della malaria, sulla sua biologia e particolarmente sul differente ciclo di sviluppo delle diverse specie di amebe malariche – colla corrispondente spiegazione di varî tipi di febbre – ma anche sulle condizioni di vita dello stesso specifico protozoo fuori dell'organismo umano, sulla sua diffusione col mezzo di peculiari specie di zanzare (anopheles), ecc. Fin d'allora quindi, sulla base di tutte queste così precise conoscenze, egli ha potuto con singolare precisione formulare i provvedimenti adatti per una buona profilassi nella risaia. Si ottiene lo scopo, testualmente egli disse « coll'impedire che nelle regioni della risaia possano esistere uomini malarici; coll'impedire, ove sia possibile, che vi siano anofeli (distruzione delle zanzare speciali, bonifiche dei terreni, miglioramenti nelle abitazioni, ecc.); coll'impedire infine che abbia da avvenire il contagio cioè il passaggio del germe dall'uomo ammalato alla zanzara e da questa all'uomo sano ». E qui è pur doveroso rilevare come colla sola interpretazione logica dei fatti, il Dott. DEL-BONO abbia potuto con tutta precisione formulare il concetto della bonifica umana: concetto che solo dopo una serie di anni doveva essere oggetto di più larghe discussioni ed ottenere diffuso accoglimento.

Nella storia delle applicazioni delle conquiste della scienza alla pratica e in modo speciale nello svolgimento delle controversie riguardanti la difesa delle popolazioni abitanti in regioni malariche, – le regioni risicole comprese – è data memorabile quella del Congresso risicolo (il secondo delle serie) tenutosi in Mortara nel 1903.

Il tema col titolo: *La risaia e malaria* venne allora svolto dal Prof. G. B. GRASSI, l'eminente scenziato che, mentre tanta luce ha

portato nelle conoscenze scientifiche intorno alla natura e biologia dell'agente specifico della malaria, ha poi avuto anche una parte di primo ordine nella applicazione di quelle conoscenze all'igiene!

Nessuna parola, sulla questione che allora era più che mai acutamente discussa, avrebbe potuto essere più autorevole di quella del GRASSI!

Data questa sua grande autorità ed eccezionale competenza, si comprende come le sue affermazioni abbiano potuto essere improntate a maggior rigidezza e precisione, anche dal punto di vista delle pratiche applicazioni all'igiene.

La relazione del Senatore GRASSI al Congresso di Mortara, fu quindi essenzialmente imperniata sulla concezione anofelica, sostenuta fino alle ultime sue conseguenze. E precisamente: da una parte, difesa meccanica mediante reticelle metalliche delle abitazioni; dall'altra, distruzione dei germi malarici che già hanno invaso l'organismo umano, mediante i medicamenti dotati di specifica azione antiparassitaria.

Fu ancora quale conseguenza della stessa rigorosa applicazione della dottrina anofelica che potè essere bandita l'idea tradizionale, oggetto delle più acute controversie, che i lavori in risaia debbano incominciare un'ora dopo il sorgere del sole, e finire un'ora prima del tramonto.

Le più precise conoscenze sulla vita e sulle abitudini degli anofeli han fatto riconoscere che, in realtà, quest'idea si traduceva in un danno non meno igienico che economico (1).

Nello stesso Congresso di Mortara un'altro lato della questione della malaria fu magistralmente svolta dal Prof. F. PEZZA colla memorabile sua relazione *sulle malattie del lavoro risicolo*. Nella serie dei morbi che si possono o si sono voluti riferire alla risaia, naturalmente il PEZZA ha dato il primo posto alla malaria, trattando anche questo argomento come gli altri in modo degno di uno studioso che, al sicuro possesso delle ultime conquiste scientifiche, unisce la competenza clinica ed igienica derivante dalla sua consumata esperienza.

È una relazione da me ammirata e che si presenta come una miniera di osservazioni di fondamentale interesse.

(1) L'art. 63 del « Testo Unico » delle leggi sanitarie, approvato con Regio Decreto 1° agosto 1907, n. 636. sul controverso argomento si limita a disporre quanto segue: « Il lavoro di mondatura non può iniziarsi prima dell'ora del levar del sole e la giornata di lavoro non può mai eccedere i seguenti limiti di orario, cioè:

« *a*) Le 9 ore per i lavoratori che non avendo residenza nei fondi ove si fa la mondatura, non vi pernottano;

« *b*) Le 10 ore pei lavoratori che pernottano nei fondi ove si fa la mondatura ».

Ai dati raccolti e ordinati dal Dott. Pezza io ho attinto largamente in questa ed in precedenti occasioni, giudicando che i dati medesimi abbiano un'eccezionale valore, anche perchè raccolti da un medico filantropo che ha studiato le questioni vivendo nell'ambiente classico della risaia ed a contatto dei malati e dei lavoratori dei campi.

Detto questo, spero di essere scusato se della relazione Pezza, così ricca di fatti, mi limito a ricordare le parole colle quali egli ha sintetizzato il risultato delle sue personali osservazioni.

Riferendosi al ben noto suo studio sulla mortalità della Lomellina in rapporto col progressivo incremento della coltivazione a riso così egli ha potuto esprimersi: « Certo è che la risaia ha confluenzato la salute pubblica come un ottimo elemento di bonifica: hanno agito qui tutti i fattori che altrove hanno abbassato il percento della mortalità, di più va tenuto conto specialissimo del miglioramento economico diffuso dalla risicoltura... ».

Le idee svolte nei Congressi di Novara e Mortara anche pel fatto che esse rappresentavano un riflesso degli studi che in quel periodo storico si eran svolti nel campo della scienza pura, della clinica, e dell'igiene, han potuto presto acquistare quel carattere di *verità universalmente accettate* che, come ho già ricordato, l'On. Giolitti giustamente ha considerato indispensabili per tradurle in apposite disposizioni legislative.

Nel corso di pochi anni infatti si ebbe quella successione di provvedimenti legislativi (1) che sono un'indice di elevato progresso civile e scientifico pel nostro paese e coi quali, nella lotta contro la malaria, l'Italia ha preso un posto di avanguardia.

Senonchè, mentre da una parte le statistiche sanitarie, col dimostrare una sorprendente diminuzione della morbilità e della mortalità per malaria, documentavano l'efficacia di quei provvedimenti, pur dimostrando che la risaia è compatibile colla buona salute di coloro che abitano temporaneamente o stabilmente nei paesi risicoli, e che essa può perfino rappresentare un mezzo di bonifica per la salute pubblica, d'altra parte andò accentuandosi a proposito dell'influenza delle risaie una crociata impressionante...

Tutte le affermazioni antiche, quasi leggendarie, sulla malefica influenza di quella coltivazione vennero rimesse a nuovo!

(1) Provvedimenti pel chinino di Stato, per la delimitazione delle zone malariche, per la difesa meccanica di determinate abitazioni, per la soppressione dei ristagni d'acqua nelle piccole depressioni del suolo artificialmente create nei luoghi malarici, pel diritto dei lavoratori di ogni specie di avere gratuito il chinino dello Stato, ecc.

« Risaia e malaria, si disse da una parte, son termini irreducibilmente connessi ». « La coltivazione a riso, si rinforzò dall'altra, è da considerarsi fra le più malefiche... malefica tanto per cui dovrebbe essere abolita ». E non è mancato il tentativo di far vibrare acutamente la corda del sentimento col ripetere la frase leggendaria: « in risaia si muore di malaria »! E si tentò di alzare la bandiera di reazione generale col grido: « non un palmo di risaia in più! ».

* * *

Fu di fronte a questo acuto antagonismo di vedute che, in vista del terzo Congresso risicolo, da tenersi in Pavia nell'ottobre 1906, per aderire alle cortesi insistenze della Presidenza di quel Comitato Ordinatore, io ho accettato di riferire sul tema « *Le condizioni fisiche dei contadini nelle zone risicole* ». In questo tema, non senza opportunità – giacchè quando trattasi di vincere le misoneiche resistenze all'accoglimento della verità pur troppo le ripetizioni non sono mai eccessive – si volle includere la possibilità di un accenno, per quanto da un punto di vista un po' diverso, alle stesse questioni che già erano state discusse nei due Congressi precedenti.

Intuendo che la verità dovesse essere ricercata al di fuori di quei due termini estremi, per trovare un elemento di giudizio che sulla bilancia potesse avere un peso rilevante, io ho giudicato di dover fare appello ai dati statistici, convinto che le cifre statistiche, se interrogate senza preconcetti, hanno sempre un'importanza grande, se non un valore assoluto.

* * *

Il primo punto da me considerato fu quello della mortalità nelle diverse provincie del Regno e mi valsi in proposito dei dati ufficiali fornitimi dal Ministero degli Interni.

Prospetto dei quozienti di mortalità nelle singole Provincie d'Italia

(Cifre proporzionali a 1000 abitanti)

QUINQUENNIO 1898-1902 TABELLA I

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI					Media del quinquennio
		1898	1899	1900	1901	1902	
1	TREVISO	15,9	17,6	19,2	18,8	19,2	18,1
2	VERONA	16,7	18,5	19,7	19,3	18,7	18,6
3	PADOVA	18,5	19,0	19,6	19,4	18,8	19,1
4	RAVENNA	21,0	18,8	21,8	17,7	17,5	19,4
5	VICENZA	18,0	19,4	20,0	20,2	19,5	19,4
6	PAVIA	20,3	18,6	20,2	19,7	18,5	19,5
7	PISA	20,5	20,4	19,5	18,3	18,7	19,5
8	ALESSANDRIA	20,2	18,7	21,2	18,4	19,3	19,6
9	UDINE	20,3	18,4	21,4	19,3	18,6	19,6
10	TRAPANI	17,8	20,2	22,2	29,6	17,6	19,7
11	GENOVA	20,8	18,4	21,0	19,1	19,4	19,7
12	PORTO MAURIZIO	20,3	19,8	21,9	19,7	18,8	20,1
13	LUCCA	22,4	19,0	20,1	19,8	19,8	20,2
14	MANTOVA	19,3	19,8	20,9	20,4	20,7	20,2
15	NOVARA	19,5	21,6	21,8	19,6	19,2	20,3
16	BELLUNO	19,7	20,1	21,5	20,4	20,1	20,4
17	SONDRIO	21,0	20,5	20,4	21,3	18,9	20,4
18	TORINO	20,7	19,7	22,8	19,5	19,6	20,5
19	ROVIGO	18,8	21,6	22,2	21,4	21,1	21,0
20	LIVORNO	19,7	22,4	22,2	21,0	21,1	21,3
21	ASCOLI PICENO	23,9	20,4	22,0	19,0	21,2	21,3
22	TERAMO	25,2	20,8	22,3	18,6	19,6	21,3
23	PERUGIA	23,7	20,3	22,4	21,1	19,4	21,4
24	ROMA	23,4	19,8	23,3	20,5	20,1	21,4
25	FIRENZE	23,9	20,7	21,6	20,0	20,8	21,4
26	CUNEO	22,3	20,5	23,3	20,4	21,1	21,5
27	GROSSETO	24,7	17,1	21,9	20,3	23,7	21,5
28	MASSA E CARRARA	22,7	18,9	22,0	21,2	23,0	21,6
29	MACERATA	23,0	20,1	23,0	20,2	21,7	21,6
30	PIACENZA	24,5	19,5	21,8	20,5	22,1	21,7
31	SIENA	24,1	20,0	23,8	20,6	20,4	21,8
32	VENEZIA	22,1	23,3	21,8	20,8	21,2	21,8
33	COSENZA	21,5	21,8	24,4	20,4	21,5	21,9
34	BOLOGNA	25,0	22,2	22,8	19,5	20,3	22,0
35	COMO	22,1	22,5	21,9	22,4	22,1	22,2
36	ANCONA	24,0	21,4	24,5	20,4	21,3	22,3

QUINQUENNIO 1898-1902 *Segue* TABELLA I

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI					Media del quinquennio
		1898	1899	1900	1901	1902	
37	MESSINA	22,5	20,5	25,0	20,1	23,4	22,3
38	PALERMO	21,0	23,4	24,5	21,9	21,5	22,5
39	FERRARA	24,5	22,9	23,6	21,6	20,4	22,6
40	FORLÌ	25,6	22,5	23,5	21,5	20,7	22,8
41	PARMA	26,1	21,3	22,5	22,0	22,2	22,8
42	SASSARI	23,5	25,1	24,2	20,4	20,9	22,8
43	AREZZO	26,4	20,6	24,0	21,6	22,2	23,0
44	CHIETI	26,2	22,8	23,1	21,3	22,0	23,0
45	BENEVENTO	25,2	21,1	24,2	22,2	24,0	23,3
46	AVELLINO	23,3	22,7	24,1	22,8	24,4	23,5
47	CASERTA	25,3	23,5	24,7	22,1	22,2	23,6
48	BRESCIA	25,7	20,9	23,4	24,3	24,2	23,7
49	CREMONA	25,0	21,3	24,5	24,0	23,7	23,7
50	CAGLIARI	24,3	25,0	26,2	22,0	21,2	23,7
51	MODENA	25,9	22,6	23,0	23,4	25,0	24,0
52	PESARO E URBINO	26,0	24,5	25,4	22,0	22,7	24,1
53	MILANO	25,5	24,0	24,4	24,1	23,0	24,2
54	REGGIO NELL'EMILIA	26,2	22,2	24,1	23,6	25,3	24,3
55	SALERNO	22,6	24,0	28,5	23,4	23,4	24,4
56	AQUILA DEGLI ABRUZZI	25,0	25,6	23,7	22,7	25,0	24,4
57	CATANIA	23,9	24,3	26,6	22,6	24,8	24,4
58	REGGIO DI CALABRIA	24,2	22,1	27,5	24,2	25,3	24,7
59	NAPOLI	23,7	23,8	25,6	26,2	24,2	24,7
60	CATANZARO	24,2	24,1	29,7	24,0	23,3	25,1
61	SIRACUSA	25,2	24,6	29,6	25,0	24,7	25,8
62	CAMPOBASSO	26,9	25,0	26,6	25,8	26,4	26,1
63	GIRGENTI	27,9	26,6	26,1	25,4	24,1	26,2
64	CALTANISSETTA	24,7	26,1	27,0	26,4	27,4	26,3
65	BARI DELLE PUGLIE	28,3	24,7	24,8	25,5	28,8	26,4
66	LECCE	27,7	25,8	27,2	26,2	25,8	26,5
67	POTENZA	24,6	24,4	30,0	26,0	28,9	26,8
68	BERGAMO	28,6	25,6	27,3	27,6	27,4	27,3
69	FOGGIA	28,3	26,1	30,4	30,9	30,9	29,3

Media generale in Italia nel quinquennio 1898-1902 : 22,5

QUINQUENNIO 1903-1907 TABELLA II

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI					Media del quin-quennio
		1903	1904	1905	1906	1907	
1	TRAPANI	19,4	16,4	17,1	16,7	17,5	17,4
2	PISA	18,2	17,4	17,7	18,9	17,4	17,9
3	RAVENNA	18,6	17,0	19,8	17,3	17,4	18,0
4	GROSSETO	20,0	17,0	18,9	17,9	16,8	18,1
5	ALESSANDRIA	19,1	17,3	19,3	18,1	18,1	18,4
6	LUCCA	19,5	18,4	18,8	17,3	18,4	18,5
7	NOVARA	20,4	18,4	18,2	18,0	17,5	18,5
8	TREVISO	18,1	18,3	19,7	17,9	18,3	18,5
9	UDINE	18,7	18,5	20,8	17,3	17,7	18,6
10	GENOVA	18,5	18,3	19,8	18,1	19,3	18,8
11	VERONA	19,0	18,1	20,2	18,0	19,0	18,9
12	PAVIA	19,9	18,3	19,3	18,5	19,1	19,0
13	TERAMO	21,7	19,0	19,8	18,0	16,7	19,0
14	PADOVA	19,7	19,5	20,3	17,4	18,8	19,1
15	ROMA	20,9	19,2	20,2	18,8	18,3	19,5
16	TORINO	19,9	19,1	20,3	19,5	19,2	19,6
17	BOLOGNA	21,8	17,7	19,8	19,6	19,2	19,6
18	FIRENZE	20,5	18,9	20,2	19,8	19,3	19,7
19	PORTO MAURIZIO	19,6	20,1	19,3	19,0	20,5	19,7
20	ASCOLI PICENO	21,8	19,3	20,9	18,9	18,1	19,8
21	BELLUNO	20,5	20,9	21,1	18,6	18,4	19,8
22	COSENZA	20,4	20,2	20,9	18,7	19,3	19,9
23	LIVORNO	19,3	20,0	22,0	19,9	18,9	20,0
24	PERUGIA	21,7	19,6	20,9	19,0	18,7	20,0
25	BENEVENTO	21,5	20,6	20,6	18,9	19,4	20,2
26	CHIETI	22,2	20,3	21,4	18,5	18,8	20,2
27	MESSINA	22,1	19,5	19,6	19,3	20,4	20,2
28	PALERMO	20,2	19,7	20,2	20,3	20,5	20,2
29	MACERATA	22,2	20,2	21,3	20,4	19,3	20,7
30	CASERTA	21,5	19,7	20,9	20,7	21,1	20,8
31	FERRARA	22,6	20,5	22,3	19,3	19,6	20,8
32	SIENA	22,1	19,9	21,2	20,9	20,0	20,8
33	VENEZIA	20,8	20,4	23,4	19,3	20,2	20,8
34	PIACENZA	23,0	18,9	20,5	19,8	22,1	20,9
35	VICENZA	18,8	18,9	22,0	19,9	20,3	20,9
36	AVELLINO	21,3	21,4	22,0	19,8	20,5	21,0
37	REGGIO CALABRIA	23,5	19,8	19,3	20,5	21,7	21,0
38	SASSARI	20,7	21,3	25,4	20,0	18,3	21,1

QUINQUENNIO 1903-1907 *Segue* TABELLA II

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI					Media del quin-quennio
		1903	1904	1905	1906	1907	
39	SONDRIO	20,8	21,5	20,2	19,8	23,0	21,1
40	ANCONA	21,7	21,2	22,3	21,1	19,9	21,2
41	MASSA CARRARA	23,3	20,6	21,1	20,6	20,3	21,2
42	CUNEO	23,1	20,4	21,6	21,5	20,1	21,3
43	FORLÌ	22,0	20,9	22,7	21,8	20,3	21,3
44	MANTOVA	21,2	19,4	22,9	21,6	21,2	21,3
45	PARMA	21,7	19,8	23,2	21,4	21,3	21,5
46	CAGLIARI	21,4	22,2	23,1	19,9	21,3	21,6
47	ROVIGO	22,4	21,6	23,4	19,4	22,1	21,8
48	SALERNO	22,6	21,1	22,5	21,9	22,0	22,0
49	AREZZO	25,7	21,3	22,4	21,0	20,4	22,2
50	AQUILA	24,8	22,3	21,9	22,4	20,4	22,4
51	COMO	23,4	22,4	22,0	22,7	21,3	22,4
52	MODENA	24,3	21,2	22,7	21,4	22,3	22,4
53	PESARO URBINO	23,5	22,3	23,0	22,3	21,3	22,5
54	CREMONA	22,6	21,9	22,2	23,6	22,8	22,6
55	CATANZARO	24,8	22,5	23,6	21,4	22,0	22,8
56	MILANO	23,6	22,0	23,3	23,7	22,2	23,0
57	REGGIO EMILIA	24,2	21,8	23,8	24,9	22,9	23,5
58	CAMPOBASSO	27,6	25,0	24,0	20,5	21,6	23,7
59	NAPOLI	23,1	23,9	24,0	24,5	23,7	23,8
60	CATANIA	24,6	24,4	24,0	23,2	23,7	24,0
61	BRESCIA	23,6	22,6	25,9	25,0	23,5	24,1
62	SIRACUSA	23,6	24,0	22,8	26,7	25,4	24,5
63	GIRGENTI	24,2	24,4	24,5	25,8	25,0	24,8
64	LECCE	27,9	26,9	25,2	21,3	22,6	24,8
65	BARI	29,3	25,2	26,2	21,6	24,0	25,2
66	POTENZA	27,4	27,0	27,7	23,4	25,7	26,2
67	CALTANISSETTA	25,7	25,9	25,7	28,1	26,5	26,4
68	BERGAMO	26,8	26,7	27,7	29,5	26,1	27,4
69	FOGGIA	30,7	29,3	26,5	24,4	26,0	27,4
	MEDIA NEL REGNO	22,3	20,9	21,9	20,8	20,7	21,3

TRIENNIO 1908-1910 — TABELLA III

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI			Media del triennio
		1908 (1)	1909	1910	
1	NOVARA	16,3	17,3	15,4	16,3
2	GROSSETO	16,2	18,4	15,3	16,6
3	TRAPANI	16,3	17,6	16,3	16,7
4	PISA	16,9	18,1	16,1	17,0
5	ALESSANDRIA	17,1	17,2	16,9	17,1
6	LUCCA	17,9	18,2	15,6	17,2
7	PAVIA	17,7	18,4	16,2	17,4
8	PORTO MAURIZIO	18,4	17,6	16,7	17,6
9	RAVENNA	18,3	19,2	16,1	17,9
10	TREVISO	17,9	19,1	16,7	17,9
11	GENOVA	17,7	19,7	16,5	18,0
12	REGGIO CALABRIA	18,5	18,3	18,1	18,3
13	FIRENZE	18,2	20,6	16,9	18,6
14	UDINE	19,3	19,9	16,6	18,6
15	MESSINA	18,5	19,4	18,4	18,8
16	VERONA	18,4	20,5	18,0	19,0
17	COSENZA	19,0	19,9	18,4	19,1
18	ROMA	18,8	19,6	18,9	19,1
19	TORINO	19,0	19,8	18,9	19,2
20	SASSARI	18,4	20,6	19,0	19,3
21	BELLUNO	19,6	21,0	17,5	19,4
22	TERAMO	19,7	20,7	17,8	19,4
23	LIVORNO	18,9	21,3	18,2	19,5
24	BENEVENTO	19,0	20,7	19,2	19,6
25	PERUGIA	20,2	20,7	18,1	19,7
26	BOLOGNA	19,9	21,6	18,1	19,9
27	CHIETI	20,3	20,7	18,7	19,9
28	SIENA	19,3	22,0	17,5	19,9
29	VICENZA	19,6	20,7	18,5	19,9
30	MACERATA	21,1	21,4	18,6	20,0
31	PADOVA	21,0	21,4	17,7	20,0
32	ANCONA	19,8	21,6	19,5	20,3
33	MASSA CARRARA	18,8	23,3	19,1	20,4
34	PIACENZA	21,4	20,5	19,3	20,4
35	COMO	20,3	21,4	19,9	20,5
36	CUNEO	20,7	20,3	20,5	20,5
37	FERRARA	21,5	21,4	18,7	20,5
38	ASCOLI PICENO	20,3	21,7	19,8	20,6

TRIENNIO 1908-1910 — *Segue* TABELLA III

Numero d'ordine	PROVINCIA	ANNI			Media del triennio
		1908 (1)	1909	1910	
39	AREZZO	21,5	22,1	18,6	20,7
40	CATANZARO	20,6	22,4	19,2	20,7
41	SONDRIO	19,0	21,4	21,4	20,9
42	CAGLIARI	20,5	23,1	19,5	21,0
43	CASERTA	21,8	21,7	20,2	21,1
44	MANTOVA	20,6	22,8	20,0	21,1
45	PARMA	21,1	21,8	20,9	21,3
46	LECCE	20,7	23,5	20,1	21,4
47	VENEZIA	21,0	22,7	20,4	21,4
48	SIRACUSA	19,2	22,9	22,5	21,5
49	AVELLINO	21,8	22,1	21,0	21,6
50	MILANO	22,6	22,8	19,5	21,6
51	MODENA	21,5	22,9	20,4	21,6
52	FORLÌ	20,3	24,7	20,4	21,8
53	PALERMO	22,5	20,8	22,1	21,8
54	CREMONA	20,5	24,9	20,7	22,0
55	ROVIGO	20,8	23,9	21,6	22,1
56	PESARO-URBINO	22,0	23,4	21,2	22,2
57	GIRGENTI	22,5	21,4	23,1	22,3
58	CATANIA	20,5	25,7	20,9	22,4
59	SALERNO	23,0	23,0	21,2	22,4
60	REGGIO EMILIA	21,2	25,2	21,1	22,5
61	AQUILA	22,3	25,1	20,9	22,8
62	CAMPOBASSO	21,8	24,2	22,8	22,9
63	FOGGIA	21,5	22,4	25,2	23,0
64	BARI	22,4	21,8	25,0	23,1
65	BRESCIA	22,3	24,9	23,3	23,5
66	POTENZA	25,1	22,3	23,1	23,5
67	NAPOLI	23,9	24,8	23,2	24,0
68	CALTANISSETTA	23,8	24,2	24,6	24,2
69	BERGAMO	25,2	26,5	27,4	26,4
	MEDIA NEL REGNO	20,3	21,5	19,6	20,5

(1) Per Messina e Reggio Calabria sono escluse le vittime del terremoto.

È concetto antico e universalmente ammesso che l'indice più importante delle condizioni sanitarie dei varî paesi è rappresentato dalla proporzione dei morti per mille abitanti in ciascun anno. Ora è ovvio il supporre che se l'influenza della risaia fosse così deleteria, come ad ogni costo si è voluto far credere dai banditori della crociata che dianzi ho ricordato, tale malefica influenza dovrebbe essere in qualche modo documentata dal confronto della mortalità tra le provincie risicole e le provincie ove la coltivazione a riso non esiste ed è in minime proporzioni.

Ebbene dalla tabella da me presentata al Congresso di Pavia e che ora ripresento completata coi dati del quinquennio 1903-1907 e del triennio 1908-1910 (veggansi le tre tabelle nelle pagine precedenti), nella quale ho fatto figurare la proporzione per mille dei morti anno per anno, nel corso del quinquennio 1898-1902, in tutte le 69 provincie d'Italia (con disposizione in ordine corrispondente, in linea decrescente, alle diverse proporzioni di mortalità), è risultato un fatto impressionante, per molti assolutamente impreveduto, e cioè che le provincie più classicamente risicole d'Italia, come le provincie di Novara, Pavia, Mantova, Vicenza, figurano con una proporzione di mortalità inferiore alla media generale della mortalità in Italia!

A questa statistica generale interessante tutte le provincie d'Italia fanno riscontro le statistiche della mortalità riguardanti limitate zone o regioni. Per tale riscontro, mi sono giovato degli studi aventi un'eccezionale carattere dimostrativo e che pur ora si possono dire di attualità, pubblicati dai Dott. PEZZA e RAGAZZI, rispettivamente pel circondario di Mortara e pei comuni di Casalino e Gattico in Provincia di Novara.

La serena equanimità che mi fu legge in tutta la mia esposizione e pur avuta nell'interpretazione dei dati statistici sui quali la stessa mia relazione fu essenzialmente impostata ed anche, nel formulare le poche e modeste ed obbiettive mie conclusioni, che anche oggi io ho creduto non superfluo ricordare, non valse a procurarmi il favore di quelli che si arrogano la privativa della tutela sulle classi lavoratrici. Ben s'intende che questo è avvenuto solo da parte di coloro i quali pretendono che anche le questioni di scienza sieno subordinate ai criteri di partito. Anzi lo stesso mio obbiettivismo e il mio scrupolo di nulla esporre che non potesse essere documentato, ha irritato alcuni uomini di partito e così è avvenuto che la modesta mia relazione fu fatta bersaglio di iraconde manifestazioni!

Posso ad esempio ricordare che, con un linguaggio per me nuovo, si parlò « di Scienza filistea la quale al Congresso di Pavia ha potuto

osare tutto..... ! potè dare lo spunto a tutte le aberrazioni; si infiorò degli applausi di quel Congresso reazionario; e non seppe trovare un nobile scatto di solidarietà e protesta contro la violenza usata alla parola di uno scienziato veramente illustre, il Prof. SORMANI dell'Università di Pavia, che deplorava lo stato vergognoso delle case coloniche » (1).

« Il GOLGI, ha continuato il commentatore, ha pur voluto che alla riunione di Pavia – assemblea di incompetenti e pregiudicata – spettasse il delicato compito di tenere a battesimo certe sue conclusioni intese *a negare il rapporto fra malaria e risaia!* (2) ».

« Avanzando le nostre riserve alle conclusioni GOLGI, eravamo ben certi di raccogliere gli urli di tutti i valentuomini, fittaiuoli e deputati delle risaie, così come eravamo certi che la relazione GOLGI avrebbe e non immeritatamente, servito ai fittabili della Lomellina per battere il tamburo alle *delizie della risaia* col nome di quelle statistiche alle quali essi altra volta, avevano opposti gli argomenti persuasivi dei loro cani e dei loro randelli ! !..... ».

Ma basta di questi ricordi per me mortificanti in quanto riguardano pubblicazioni fatte col più potente disprezzo della verità. È superfluo dire che io, sempre disposto ad inchinarmi a tutte le opinioni – anche le più opposte – se sorrette da argomenti che, almeno in apparenza, corrispondano al vero, non mi sono sentito di rilevare e discutere a suo tempo il contenuto degli scritti del Sig. NINO MAZZONI. Nè intendo discuterli ora. Se ho qui ricordato alcune delle sue frasi è solo perchè mi parve giusto far vedere a che può condurre il partito preso di discutere le questioni di scienza coi criteri di parte !

Per eguale ragione non mi sono sentito di rilevare altra pubblicazione (*Il Secolo;* lunedì 21 maggio 1908 n. 1501) di persona che si è ben rivelata coll'astioso e triviale linguaggio, ma non colla firma dello scritto, il quale ha intonato le sue osservazioni su queste amene frasi iniziali: « ... dall'illustre Prof. GOLGI celebre pel premio NOBEL e per aver sostenuto nel terzo Congresso risicolo internazionale di Pavia (27-28 ottobre 1908), che la risaia *è un luogo di villeggiatura*. È

(1) Io so, e non può ignorarlo l'estensore dello scritto da me ora ricordato (*Avanti*, n. del 15 dicembre 1906) che fu presente alla IV seduta del Congresso risicolo di Pavia, che il Prof. SORMANI rilevando il breve accenno da me fatto sulle tristi condizioni in cui sono rimaste le case coloniche di alcune regioni risicole, giustamente e opportunamente ha dato maggior rilievo a tale questione, ed ebbe un caldo ed unanime applauso!

(2) L'estensore dell'art. rag. NINO MAZZONI, è bene ripeterlo, era presente alla seduta.

vero ch'egli da buon padre Zappata si guarda bene di cambiare la sua villa di Varese con un cascinale della Bassa; è vero che egli come legislatore dovrebbe dare il buon esempio di sottostare alle leggi del Paese; ma tutte queste sono fisime per gli anarchici.... di S. M... ».

Nè mi sono sentito di prendere sul serio le critiche a me rivolte dal Prof. PIERACCINI in un articolo da lui pubblicato sul periodico « *Il Ramazzini* » intorno alle malattie professionali.

Il Prof. PIERACCINI, dopo aver rilevato che gli articoli del predecessore suo in questa critica, Sig. NINO MAZZONI, sono vivaci ma *ponderati* (!!!), prende in particolare considerazione le mie deduzioni statistiche e le demolisce dichiarandole viziate da un errore costituzionale.

« La constatazione che alcune provincie eminentemente risicole come Novara, Pavia, Mantova, Vicenza, possono figurare con una mortalità inferiore alla media generale italiana, per noi ha poco valore, mentre assume un valore grandissimo per il Prof. GOLGI.... Per le deduzioni statistiche occorrono cifre omogenee e tali non sono quelle riportate dal Prof. GOLGI: Le provincie d'Italia sono così diverse nel loro lato geologico, geografico, etnografico, antropologico, psicologico, igienico, economico e sociologico, che basta l'enunciazione od il ricordo del fatto per infirmare le deduzioni della statistica del GOLGI ». Tutto questo sarà giusto, però il PIERACCINI mostra così di non prendere nella voluta considerazione la tesi, da lui pure illustrata con tante citazioni, della influenza malefica esercitata dalle risaie. A parte questo, egli avrebbe potuto ricordare come il suo maestro Prof. CELLI, in apposita pubblicazione ha sostenuto che la diversa proporzione di mortalità delle diverse provincie d'Italia rappresenta « *un indice misuratore della civiltà* ».

Il Prof. PIERACCINI ha poi mostrato di meravigliarsi dell'importanza anche da me attribuita all'interessante studio del Dott. PEZZA sulla progressiva diminuzione della mortalità nella Lomellina in rapporto col progressivo incremento della coltivazione a riso, « Ma che per ciò? Egli esclama; resterebbe a vedersi se nel mortarese una coltura asciutta non avesse anche più e meglio provveduto alle sorti di quella popolazione ». Di fronte ad una obbiezione così sostanziale, io devo limitarmi a richiamare l'attenzione del Dott. PEZZA su questa ritrasformazione del modo di coltivazione della Lomellina. A lui che è giovane, e che col faticoso studio statistico già compiuto, ha potuto dimostrare che in rapporto col diffondersi della risaia, la mortalità nella Lomellina è andata scemando in modo *rapido, straordinario, impensato*, forse sarà dato assistere al miracolo di una nuova rivoluzione igienica!

* * *

Un altro punto, forse non di assoluta intonazione logica, nei riguardi della pubblicazione del Prof. PIERACCINI, dovrebbe richiamare l'attenzione degli igienisti e dei filantropi. Dopo avere ben documentato, con innumerevoli citazioni, il rapporto tra risaia e malaria lieve o grave, il PIERACCINI, non si perita a far voti per lo sviluppo della risaia in Toscana. « Dal punto di vista igienico ed economico sarebbe pure ottima cosa, egli ha scritto testualmente, che lo Stato favorisca lo sviluppo delle risaie ove le condizioni palustri ed anofeliche *non producono malaria*. Qui la risaia non può produrre malaria, per condizioni e ragioni non chiarite ». Forse il Prof. PIERACCINI ha qui inteso parlare delle regioni paludose della Toscana, però dopo il giudizio sulle risaie della Lomellina, questo suo voto avrebbe meritato qualche sua maggior spiegazione; e resta poi il desiderio di sapere quali siano le ragioni per le quali nella Toscana *risaia ed anofeli non possono produrre malaria*.

Io ricordando la spada di Damocle di cui ha parlato GRASSI – nel senso che a far scoppiare un'epidemia può bastare l'arrivo e il soggiorno di un malarico con gameti in condizioni adatte per infettare gli anofeli – avrei voluto che il voto per diffondere la risaia in Toscana fosse stato almeno accompagnato da precetti per l'eventuale difesa contro la malaria.

Attraverso alle note retrospettive che mi sono imposto di esporre intorno alla parte avuta dai precendenti Congressi risicoli nella questione intorno ai rapporti tra risaia e malaria, ormai non soltanto si è venuto delineando così lo svolgimento come il contenuto del circoscritto tema « Bonifica umana o profilassi chininica nei paesi risicoli », ma si è potuto anche comprendere quale potrà esserne la conclusione a cui, sulla base dei dati positivi già prospettati, dovrò arrivare.

* * *

Accertato il fatto che l'infezione malarica è malattia indirettamente parassitaria la quale si svolge con le fasi e colle modalità ormai dettagliatamente conosciute, si sono in pari tempo delineati i concetti fondamentali della profilassi umana contro di essa.

Riguardo a tali mezzi di lotta antimalarica, pur ora, malgrado gli innumerevoli studi che si sono succeduti negli ultimi tre lustri ed il risultato della pratica svoltasi in Italia e fuori, essi rimangono, può dirsi integralmente, quali si sono affacciati alla mente subito dopo le prime fondamentali scoperte, e quali li udimmo esposti dal Dott. DEL-

BONO nell'erudita sua relazione al 1° Congresso risicolo e vennero poi più ampiamente illustrati dal Sen. GRASSI nel Congresso di Mortara.

La lotta contro la malaria può essere impegnata con piena fiducia di successo, coi mezzi seguenti:

1°) Profilassi meccanica.

2°) Profilassi chininica nel suo senso più largo come dovrò spiegare più avanti (profilassi in senso stretto; cura diretta che vale come profilassi sociale).

3°) Bonifica agraria.

4°) Complesse misure di igiene generale, che, almeno in parte, rientrano sempre nel concetto della profilassi individuale e sociale.

Il tema sul quale ormai io devo in modo speciale rivolgere la mia attenzione non rappresenta che una piccola parte – sto per dire un episodio – del grande programma di lotta da me qui prospettato. Ed io pure rilevando che tutte le questioni incluse in ciascun punto del programma sono vicendevolmente connesse, per ragione di tempo devo impormi di circoscrivere la mia trattazione al tema così come è stato formulato, tanto più che la formula stessa include la questione che fra clinici ed igienisti, a proposito di lotta antimalarica, è ora prevalentemente discussa e sulla quale ancora persistono accentuate divergenze. Al più posso riconoscere la convenienza di dedicare alcune mie note anche alla profilassi meccanica, sia perchè mentre da alcuni – con impostazione assolutamente erronea – si parla di preferenza da darsi alla profilassi meccanica piuttosto che alla chininica o viceversa, da altri si lamenta che la profilassi meccanica, pur imposta dalla legge, venga ora trascurata.

PROFILLASSI MECCANICA. — Riguardo a questo metodo di lotta contro la malaria, io devo fare dichiarazioni che potranno essere giudicate contradditorie, se non addirittura paradossali!

Ottenuta la dimostrazione che la malaria non è rappresentata da pestiferi imponderabili esalazioni delle paludi, ma è rappresentata da organismi microscopici che, analogamente a quanto accade per altre malattie indirettamente contagiose, vengono inoculati all'uomo da particolari specie di zanzare, era intuitivo il pensare che il mezzo più efficace per tutelare l'organismo umano dall'infezione malarica, dovesse essere rappresentato dagli spedienti diretti a difendere meccanicamente dalle aggressioni e dalle punture delle zanzare. Naturalmente si pensò presto che nulla avrebbe potuto meglio rispondere a questo scopo che la difesa delle abitazioni col mezzo di apposite reti e la diretta difesa delle persone, nelle ore pericolose, col mezzo di veli, di maschere, di guanti!

In tutti questi spedienti si deve adunque ravvisare una logica applicazione alla pratica di un principio rigorosamente scientifico.

Essa fu fatta dapprima a titolo di esperimento ed il risultato fu veramente splendido, esauriente; tanto che presto si è pensato ad applicare la difesa meccanica quale norma generale di profilassi in tutti i paesi infestati dalla malaria: anche questa più larga applicazione di questo mezzo di difesa, in un tempo nel quale non mancavano le più acri ed ostinate obbiezioni alla dottrina anofelica, ebbe grande peso anche sulla questione di ordine generale, sull'eziologia della malaria: l'infezione, si potè dire, non viene propriamente dall'aria!

I successi a cui accenno più specialmente si riferiscono agli studi di profilassi meccanica fatti sulle linee ferroviarie, nelle caserme, nei dormitori degli operai, dei risaioli ecc., dappertutto dove l'applicazione delle reti fu fatta, non per ottemperare formalmente a prescrizioni, ma con criterî improntati alla voluta precisione e con coscienza illuminata, i risultati furono favorevoli!

Nessun dubbio quindi, possiamo alla nostra volta concludere, che l'applicazione pratica del principio scientifico sul quale s'appoggiò la profilassi meccanica ha dato risultati dimostrativi in favore di questa forma di profilassi!

Di fronte a questi casi concordi risultati ed all'assentimento che è pure uscito dalle nostre assemblee, si comprende come anche presso il legislatore il concetto della profilassi meccanica abbia potuto essere compreso nella serie delle *verità universalmente accettate* e così abbia potuto prender posto in quella legislazione che noi ripetutamente abbiamo dichiarato ammirabile anzi indice di elevato progresso scientifico e civile del nostro paese.

In omaggio alla verità, un'altra dichiarazione, di carattere strettamente personale, per quanto essa valga a rendere più stridente la mia contraddizione, devo aggiungere:

Se le circostanze portassero che io dovessi soggiornare stabilmente o temporaneamente in una regione risicola, vorrei tutto disporre perchè la mia casa fosse nel modo più scrupoloso protetta – s'intende con tutti gli spedienti e perfezionamenti che l'esperienza ha dimostrato opportuni perchè la difesa sia garantita nel modo più sicuro – non soltanto contro le zanzare malarifere o no, ma anche contro gli altri insetti che, massime nelle campagne, tendono ad invadere la casa. Quasi ancora di più che dalle zanzare io vorrei che la mia casa fosse protetta contro le mosche, le quali, a parte le circostanze eccezionali, legate al diffondersi delle epidemie (tifo, colera, carbonchio, ecc.) nelle quali in realtà le mosche possono essere ben più pericolose delle zanzare, anche in condizioni ordinarie dovrebbero essere tenute lon-

tane dalle abitazioni in generale e dalle sostanze alimentari in modo particolare. Questo per pura considerazione di igiene abituale, giacchè per la vicinanza di letamai, di fogne, di sostanze organiche in putrefazione e di altri luridi materiali, è sempre da temersi la possibilità che esse siano portatrici per lo meno di germi della putrefazione (1).

Dopo quanto ho dianzi esposto sulla profilassi meccanica è ovvio il supporre che io senta di dover insistere per la piena applicazione dei provvedimenti che i due rami del Parlamento hanno solennemente sancito. Ebbene; non soltanto io non ho saputo indurmi a prendere una posizione così decisa, ma mi sono perfino impegnato ad adoperarmi perchè almeno in alcune regioni, quella tassativa disposizione contenuta nel più volte citato art. 162 della legge, rimanga ancora sospesa.

Ed è a questo che io ho voluto alludere dianzi nell'accennare ad eventuali dichiarazioni contraddittorie.

L'insistenza da me usata nel dire che la profilassi meccanica per essere efficace deve essere applicata con scrupolo e coscienza illuminata, già esprime una esitazione del mio pensiero, esitazione da me rilevata in altra solenne occasione, coll'aver dichiarato che la profilassi meccanica pur meritando un posto d'onore nella lotta contro la malaria, nei riguardi della sua pratica applicazione riscontra difficoltà enormi.

(1) Dal punto di vista igienico e ben s'intende, così per le vicende che possono riferirsi all'igiene ordinaria, come, e molto più, pei casi eccezionali, in ordine alla possibile diffusione a distanza delle malattie infettive, io trovo interessanti alcune notizie fatte conoscere recentemente da tre igienisti inglesi: COPENAM, RAVLETT e MERIMAN, intorno alla capacità *migratoria* delle mosche. (*Bulletin d'higiène publique* anno 1911, pag. 1377, e anno 1912, pag. 1494. Il lavoro del 1911 è di COPENAM RAVLETT e MERIMAN; il lavoro del 1912 è di HEWITT e AUSTEN):

Fino ad ora si è ammesso che le mosche vivano in limitati ambienti e che esse non abbiano attitudini o possibilità di trasferirsi a notevoli distanze. Da questa erronea credenza poteva risultare una relativa tranquillità circa al possibile trasporto di materiali o germi che sempre, ma soprattutto in casi di epidemia, noi dobbiamo tener lontani.

Però su questo punto mancavano notizie concrete.

I tre igienisti, ora nominati, si occuparono di riempire questa lacuna con un ingegnoso espediente.

Fatta prigioniera una grande quantità di mosche, le segnarono con una sostanza colorante applicata alle ali, quindi le lasciarono in libertà, disponendo un sistema di caccia con rilevante premio per ciascuna mosca ripresa, a distanze diverse. Ebbene, nelle 48 ore seguenti della messa in libertà, si trovarono mosche marcate alla distanza di 1700 metri; una se ne trovò a 800 metri 35 minuti dopo la liberazione.

Secondo un altro esperimento fatto quest'anno da HEWITT e AUSTEN il percorso più lungo fatto dalle mosche fu di metri 650.

« Là dove, dissi in seguito, sono state applicate con esatti criteri e non per ottemperare soltanto alle disposizioni di legge, là dove è intervenuta l'opera di persuasione nello spirito ancora primitivo del contadino, le reticelle metalliche hanno presto incontrato il favore delle popolazioni rurali che hanno potuto subito apprezzarne i vantaggi; però molto tempo sarà ancora necessario per l'educazione delle masse a questa forma di profilassi ».

Per giustificare in qualche modo le mie contraddizioni, non posso fare a meno di valermi anche del giudizio di altri.

« L'esperienza, ha scritto il Prof. CASTELLINO, è venuta sempre più dimostrando di anno in anno le enormi difficoltà che la profilassi meccanica presenta nella pratica e come non possa conciliarsi colle abitudini della vita e colle esigenze del lavoro, specialmente delle classi lavoratrici delle campagne palustri. È per ciò che ad onta dell'autorità e della suggestione del nome dell'illustre propugnatore della profilassi meccanica, questa non ha fatto il progresso che si sperava ».

L'On. BADALONI, nella sua splendida relazione al Consiglio Superiore di Sanità sui mezzi di lotta contro la malaria, ha scritto: « Non pare sperabile, che in una città ed anche in piccoli aggregati di abitazioni agricole in regioni malariche, si possa ottenere che tutte le case sieno provvedute di doppia rete alle finestre, come giustamente consiglia il GRASSI, alle porte, alle aperture dei camini, alle latrine, ecc. e tutti i cittadini e i contadini si adattino a non uscire liberamente che di giorno e si ritirino al crepuscolo e alla sera, nelle ore cioè più pericolose, al riparo nelle abitazioni, anzichè uscire all'aperto e intrattenersi nei cortili e sulla via, come è loro costume, nel forte dei calori estivi ».

Ed il GOSIO a proposito dei provvedimenti per combattere la malaria in Calabria: « Tutto ciò che concerne le difese meccaniche o la distruzione delle zanzare, se in alcune località può essere in buon sussidio, nelle terre della Calabria e della Basilicata si appalesa come un tentativo più notevole per il costo che per la utilità.

« Gli stessi caselli più idonei all'impianto di reticelle, se hanno bene protette le finestre, offrono spesso un lato vulnerabilissimo alle porte, che si aprono di continuo ed in molti siti per lunghe ore si osservano aperte in pemanenza.

« Non parlo egli soggiunge, dei miseri abituri, onde la maggior parte dei paesi è costituita, nè della poca disciplina sperabile dal popolo afflitto dalla miseria e da ogni genere di calamità; certo non è a sperarsi da esso un positivo impegno a mantenere una garanzia di osservanza per qualsiasi sistema protettivo meccanico.

« Chi sostiene il contrario non conosce quei posti e si fa dominare da concetti teorici.

« Queste difese meccaniche vanno sempre più perdendo terreno per diventare una prerogativa dei ricchi o in genere della gente colta che, oltre ai mezzi per curarle e mantenerle, ha anche il raziocinio necessario per applicarle a dovere ».

Mi preme rilevare che le esitazioni ed i dubbi sulla possibilità e convenienza di far opera per ottenere la diffusa applicazione pratica delle disposizioni di legge sulla profilassi meccanica, a me sono derivati essenzialmente dalle mie personali osservazioni in varie regioni ove tale forma di profilassi fu attuata o tentata, dalle comunicazioni di molti medici di regioni risicole, dai dati di ordine tecnico-economico a me forniti da alcune Amministrazioni. Si sono poi aggiunti i risultati di speciali inchieste compiute dall'illustre mio Collega Prof. SORMANI.

Della relazione, che sull'agomento il Collega SORMANI ha fatto al Comitato Lombardo della lega contro la malaria, io non so esimermi dal riportare testualmente le conclusioni riassuntive:

« Il risultato dell'applicazione delle reticelle come esperimento a scopo di studio sull'eziologia della malaria, soprattutto quello sulle linee ferroviarie, fu stupendo, esauriente.

« Perchè lo scopo profilattico possa essere raggiunto, le reticelle dovrebbero essere applicate col rigore e con tutte le disposizioni collaterali con cui si applicano alle abitazioni dei cantonieri ferroviari. Essendo ciò:

a) troppo costoso

b) non possibile per la vita contadinesca indisciplinata

c) non necessario nelle nostre provincie

d) superfluo perchè la profilassi si ottiene anche senza le reticelle, l'impiego delle reticelle è da giudicarsi non necessario ».

* * *

Queste conclusioni comunicate da un uomo di speciale competenza come il Prof. SORMANI, e concordanti coll'opinione di altri uomini di grande autorità e conoscitori per pratica della vita nei cascinali e nelle regioni risicole, hanno persuaso il Comitato Lombardo che la questione della diffusa e rigida applicazione della legge sulla profilassi meccanica, dovesse essere oggetto di studi ulteriori: da ciò un voto per la sospensione al quale ho creduto di potermi associare, perchè, voglio ripeterlo, da quanto ho sopra esposto in me è derivata la persuasione, così acutamente contraddicente la serie dei dati precedentemente ricordati, che la diffusa applicazione della profilassi meccanica potesse rimanere sospesa, in attesa di ulteriori studi sperimentali e di altri risultati di ordine pratico.

* * *

« *Se dalle fredde pagine di una relazione potesse sprigionarsi un inno che dicesse il bene fatto e la redenzione di terre e di genti onde in un ventennio l'Italia nostra ha visto scendere di oltre quattro quinti la cifra della mortalità per malaria, quest'inno dovrebbe essere sciolto al Chinino di Stato* ».

Queste parole che figurano in una splendida relazione presentata dall'On. BADALONI al Consiglio Superiore di Sanità del 1910 per dar conto dello stato degli studi sul problema malarico in Italia, io vorrei metterle a capo, quasi in forma di epigrafe, di queste mie note riguardanti quella che ho chiamato profilassi chininica in senso largo.

È superfluo dire che la sintetica frase dell'On. BADALONI non fa che accennare in modo assai largo ed elastico ad un problema assai complesso e precisamente ai benefici risultati conseguiti a quest'ora dalla legge sul Chinino di Stato.

Per una proficua discussione, anche dottrinale, importa scomporre la complessa questione, sinteticamente posta dall'On. BADALONI, nei principali suoi elementi.

Colla parola *profilassi chininica* in stretto senso, si intende la metodica somministrazione ai sani di determinate dosi di chinino collo scopo di creare in essi una cosi detta « immunità artificiale medicamentosa ». Somministrazione del chinino *a scopo di cura*, vuol dire uso del farmaco per combattere l'infezione già in atto, tenuto conto della sua azione specificamente parassitaria contro le amebe della malaria.

S'intende che la cura non deve soltanto prefiggersi di sopprimere come in moltissimi casi avviene, le più evidenti manifestazioni cliniche della malattia, accesi febbrili, ma la soppressione assoluta di tutti i germi che hanno invaso l'organismo e che tendono ad annidarsi negli organi interni e specialmente nella milza e nel midollo delle ossa. Pertanto curare i malarici deve significare sterilizzare la sorgente d'infezione distruggendo i focolai; corrispondentemente, come di leggeri si può comprendere, la cura degli infermi costituisce il più efficace dei mezzi profilattici, perchè ogni ammalato di malaria rappresenta un focolaio di infezione, giacchè egli ha nel sangue il germe che gli anofeli potranno assumere ed inoculare nei sani. È tenuto conto di questo svolgimento del processo infettivo che anche la cura dell'infezione in atto – aperta o latente – acquista significato di profilassi, in quantochè è solo colla soppressione più assoluta dei germi malarici anni-

dati negli organi interni, o circolanti, che sarà tolta la possibilità che l'ammalato rappresenti un focolaio di trasmissione per mezzo degli anofeli.

Da notarsi che in un gran numero di casi di malaria primitiva, le cure abituali non vanno più in là della guarigione degli accessi febbrili e allora pel fatto della persistenza di alcuni germi, con notevole frequenza si hanno le recidive e le infezioni croniche che persistono per mesi e per anni, rappresentando, per lo sviluppo dei gameti, le condizioni più adatte per la diffusione della malaria col mezzo degli anofeli.

Colla parola *Bonifica Umana* si intende la cura a fondo radicale, colla continuata somministrazione di chinino e di altri farmaci antimalarici ricostituenti insieme (pillole di chinino-ferro-arsenico o la ben nota miscela BACCELLI) di tutti i casi così primitivi come recidivi fino alla sicura estinzione di tutti i germi circolanti o nascosti.

Poichè l'esperienza ha dimostrato che i focolai di germi malarici che hanno resistito di fronte a cure non abbastanza energiche ed ostinate possono rimanere latenti durante tutta la stagione invernale per dar luogo a risvegli febbrili ai primi calori della stagione primaverile – recidive –, così è opportuno che le pratiche della *bonifica umana* vengano attivate appunto nei mesi di inverno nei così detti periodi interepidemici.

Premesse queste note esplicative, si presenta senz'altro la questione inclusa nel mio tema: *Bonifica Umana o Profilassi chininica?*

PROFILASSI CHININICA O CHINIZZAZIONE PREVENTIVA DEI SANI. — In altra solenne circostanza, a proposito della così detta profilassi chininica o chinizzazione preventiva dei sani, senza negare il principio che s'impernia in queste parole, anzi affermando che in speciali contingenze che si possono ben determinare, anche di questo sussidio di lotta dobbiamo giovarci, dopo aver serenamente valutati gli argomenti e i dati che, su questo punto così controverso sono a nostra conoscenza, non ho esitato ad affermare che l'adozione della profilassi chininica come metodo generale di lotta, non è giustificata, e che, d'altronde, siamo troppo lontani dalla possibilità pratica di fare assegnamento su tale metodo di lotta.

A tre anni di distanza da questa mia sintetica dichiarazione, non soltanto non trovo motivo per ricredermi, ma tenuto conto dei dati derivanti dagli studi su larga scala compiuti sotto la mia direzione, nell'ultimo quinquennio, dei quali studi mi propongo di dare conto a proposito della Bonifica umana, devo dire che i miei dubbi sulla possibilità e convenienza della profilassi chininica, sono aumentati, que-

sto ben s'intende, non per la profilassi chininica indiretta che si applica con la bonifica umana, ma per la profilassi in stretto senso che si attua con la chinizzazione dei sani.

Un argomento di grande peso a favore del concetto teorico e della pratica applicazione della chinizzazione preventiva dei sani sarebbe derivato dalla concreta dimostrazione che al chinino si debba veramente attribuire il valore di mezzo immunizzante da potersi identificare colla immunizzazione che con mezzi biologici – sieri, vaccini, – noi possiamo ora veramente ottenere per notevole gruppo di altre malattie infettive (vaiolo, rabbia, carbonchio). Ad un quesito che si volesse porre su questo speciale punto si dovrebbe dare risposta negativa. La tendenza che per ora merita maggior favore rispetto alla chinizzazione preventiva è invece questa: che il chinino dato ai sani possa essere considerato quale mezzo di passeggera difesa finchè restano nell'organismo sufficienti dosi di farmaco atto a spiegare un'efficacia terapeutica su un'incipiente infezione, non ancora avvertita per la minima sua entità; si tratterebbe quindi di una cura precoce ed abortiva. Pur data questa interpretazione – logica perchè semplicemente legata alla conosciuta virtù del chinino contro il parassita malarico – non si potrebbe negare il principio della chinizzazione dei sani come mezzo di profilassi contro la malaria.

È per questo che noi abbiamo ammesso che in speciali contingenze ben determinabili, dobbiamo giovarci anche di questo sussidio.

In attesa di conoscenze più precise sull'intimo meccanismo di azione del chinino, volendo formulare un giudizio nei riguardi dell'uso protratto del chinino nei sani, dobbiamo prendere in considerazione i risultati di tre gruppi di ricerche:

1°) Studî sull'azione del chinino negli animali.

2°) Esperienze intorno all'azione del chinino sull'uomo sano.

3°) Esperimenti di chinizzazione diffusa su intere popolazioni.

Fra gli studi sperimentali intorno all'azione del chinino, voglio qui limitarmi a menzionare quelli eseguiti nel Laboratorio da me diretto dal distintissimo mio allievo, il Dott. ERNESTO BRUGNATELLI, sui cani cuccioli ed adulti e sulle cavie.

Il Dott. BRUGNATELLI rivolse la sua attenzione specialmente sul rene ed osservò che nell'avvelenamento cronico esso non presenta lesioni anatomiche e nemmeno alterazioni funzionali.

Le lesioni che conducono a morte l'animale, quando si raggiunge il coefficiente tossico, sono da ricercarsi nell'ambito del sistema digerente (enterite) e specialmente del sistema nervoso, nel quale riscontriamo le maggiori lesioni. Vi sono poi notevoli differenze di resistenza fra animale ed animale, e fra germe e germe, e, a tali differenze, piut-

tosto che al differente modo di somministrazione, il Dott. BRUGNATELLI crede si debbano attribuire i risultati controversi degli sperimentatori.

VALENTI, somministrando a cani e conigli per via gastrica dosi di vari sali di chinina, corrispondenti a quelle di solito usate nell'uomo per la profilassi, ha notato già dopo un mese gravi alterazioni degli organi ematopoietici ed in particolare della milza.

Altre esperienze istituite in altri Laboratori tendono a dimostrare che coll'uso protratto del chinino si modifica l'alcalinità, la densità, la viscosità ed il potere emolitico del siero del sangue.

Nel secondo gruppo ricorderò le conclusioni di RUMMO, di GABBI, di CASTELLINO.

Il Prof. RUMMO che ha particolarmente rivolto le sue ricerche sull'azione che l'uso continuato del chinino può portare sui reni, si è dichiarato in grado di conchiudere che il rene non si altera nel suo anatomismo, ma che « un turbamento nella funzione renale sicuramente esiste... sicchè egli credeva di dover manifestare gravi dubbi che anche la chinizzazione trimestrale a dosi quotidiane di gr. 0,60 degli ordinari chinacei più in uso, possa essere impunemente adottabile in pratica ».

Dagli esperimenti istituiti dal Prof. GABBI fra gli studenti, con 40 centigr. al giorno di chinino, è risultato che alcuni dovettero abbandonare l'uso dopo 20-30 giorni, e che in coloro in grado di persistervi, per circa tre mesi, si notò una depressione della volontà, un malessere più o meno notevole, poca resistenza al lavoro mentale. Sono registrati casi di cofosi ostinata, di ematuria, di orticaria, di forme iniziali di intossicazioni, di intolleranza, talvolta estesa a tutti i membri di una famiglia.

Il Prof. CASTELLINO, in altra fra le relazioni presentate su questo argomento alla Direzione della Sanità, scrisse: « Quando si sente dire che la chinizzazione succede e si protrae senza il minimo disturbo, anche senza alcun ronzìo o fenomeni nervosi, ciò vuol dire che il chinino non è stato preso nella quantità e per il tempo indicati, oppure la ragione sta nel mancato ed incompleto assorbimento, per la cattiva forma (tabloidi e confetti) in cui i chinacei si somministrano ».

Un eminente studioso che a questi studi ha portato un notevole contributo, ha dichiarato che se avesse dovuto persistere oltre 15-20 giorni di seguito nella profilassi avrebbe preferito esporsi ad una terzana, anzichè incontrare i disturbi certi recatigli dall'uso quotidiano del chinino.

Tutti questi studi, sebbene parlino piuttosto nel senso di una azione dannosa più o meno accentuata soprattutto nel dominio del sistema nervoso, esercitata dall'uso prolungato del chinino, avrebbero

un'importanza relativa qualora ad essi si potessero veramente contrapporre gli affermati risultati favorevoli ottenuti colla pratica su larghissima scala della profilassi chininica nel campo dell'igiene sociale.

Ed ecco il terzo gruppo di ricerche dirette a dare una risposta alla questione:

In quale misura la profilassi chininica fu veramente applicata e quali sono stati i risultati che ad essa si sono potuti seriamente ascrivere?

Questo è il quesito postosi dalla Commissione all'uopo nominata al quale essa si è studiata di rispondere valendosi del vasto materiale messo a sua disposizione dalla Direzione di Sanità, la quale in precedenza aveva fatto appello a clinici, a malariologi, a patologi igienisti di somma autorità, perchè potessero comunicare il risultato degli speciali loro studi su questo argomento che è fondamentale importanza per la salute, la ricchezza, l'avvenire del nostro paese.

Fedele al mio indirizzo di rigorosa obiettività, dal quale pur volendolo, non saprei decampare risponderò al quesito che mi son posto non con giudizi miei personali, ma valendomi di un documento ufficiale, la più volte citata relazione BADALONI, colla quale la Commissione nominata dal Ministro degli Interni, ha dato conto del risultato de' suoi studi al Consiglio Superiore di Sanità.

Credo che mi sia permesso di ricordare che io ebbi l'onore di far parte di tale Commissione.

Per ovvie considerazioni di tempo e per ragioni di oppurtunità io non posso fare che un'esposizione frammentaria, la quale, come facilmente si può comprendere, riduce molto il valore dei dati che richiamo; ma io ho indicata la fonte ufficiale dei dati medesimi e ciò credo possa bastare a guarentigia dei dati che verrò esponendo.

L'eminente collega Prof. GOSIO, che si è specialmente occupato della campagna profilattica in Calabria e Basilicata, scrisse di aver avuto ampia opportunità di convincersi che in dette regioni la profilassi dei sani « è molto nominale e ben poco reale ed in tutti i modi importa dovunque spreco di chinino, servendo in vari casi a vantare solo false vittorie; essa dilaga fino a confondere in un unico schema semplicista anche i gruppi in cui si dovrebbe svolgere un trattamento assai più energico; recidivi antichi e freschi, cronici, perfino cachettici: spesso l'effetto della blanda e disordinata profilassi risolvesi nel moderare gli accessi febbrili, rendendoli ambulatoriamente sopportabili; infine il più delle volte manca ogni criterio positivo, circa il destino vero, il successo e l'insuccesso medico del farmaco distribuito a mano, così come oggi per solito si usa ».

Per la provincia di Benevento, ha riferito l'On. Prof. RUMMO, il quale ha così espresso il suo pensiero: « Condizione fondamentale della profilassi chininica è la sua regolarità assolutamente indispensabile per avere un buon successo. Ma la regolarità della profilassi costituisce ancora un sogno nella nostra campagna antimalarica.... All'attuazione di una profilassi ideale, io non ci credo; ed è perciò che miro a curare i malati anche nella stagione invernale, ed a difendere coloro, che più specialmente sono esposti ai pericoli dell'infezione malarica. Questa è per me la profilassi reale e possibile ».

Come si vede l'On. RUMMO manifesta la sua fiducia nella bonifica umana.

Il Prof. Sen. DE-RENZI, esposte e commentate le cifre relative ai risultati della profilassi nei comuni di Mondragone e Vico Pantano, dalle quali cifre risulterebbe che nei profilassati, i casi di febbre furono in proporzione un po' minore che nei non profilassati e dopo aver detto che non può nella profilassi riassumersi la campagna antimalarica, ha scritto quanto segue: « Molto utile, anche per la profilassi dei sani, si dimostra la cura dei colpiti; è nella cura dei malarici che occorre dirigere una scrupolosa vigilanza, perchè essi costituiscono un grave pericolo per i non colpiti.

Si aggiunga che mentre il potere profilattico del chinino non è ancora in modo assoluto dimostrato, ne è invece indiscutibile e riconosciuto anche dal popolo il potere curativo, e che la cura degli infermi offre minori difficoltà e minori riluttanze che non la profilassi dei sani ».

Anche il Senatore DE-RENZI, a proposito della profilassi chininica manifesta i suoi convincimenti in favore della bonifica umana.

Il Senatore Prof. CARDARELLI, che ha seguìto la campagna antimalarica nel Molise, riferiva alla Commissione generale per la lotta contro la malaria « che i vantaggi reali conseguiti, si sono avuti non dalla profilassi nei sani, ma dalla cura degli infermi, fatta con metodo e con indirizzo moderno, allo scopo cioè di sterilizzare il sangue malarico ».

Riguardo alla profilassi chininica nelle Puglie, l'On. Prof. CASTELLINO ha scritto: « Prescindendo dalle considerazioni che son molte e non lievi, e non tutte davvero favorevoli alla profilassi dei sani con l'uso continuato del chinino, sta nel fatto che nelle Puglie codesta profilassi – nella forma, nella misura, nella durata in cui soltanto può dare affidamento all'osservatore per conclusione positiva – non ebbe alcuna applicazione; là, dove si parla di profilassi, devesi intendere chinino distribuito alle famiglie, più o meno largamente senza distinzione di ammalati e di sani: non controllo reale di risultati: nessuna certezza che il chinino sia stato preso o meno ancora che sia stato usato a scopo profilattico.

« Un risultato solo e sicuro ha dato la profilassi chininica dei sani; la distribuzione del chinino agli abitanti delle zone malariche, in misura di mettere i più nella condizione di avere il farmaco pronto alle prime manifestazioni della malattia.

« La possibilità della cura immediata degli infermi, questo è il vantaggio vero della profilassi dei sani ».

Per la provincia di Sassari il Prof. ZAGARI, ha così riassunto il risultato dei suoi studi: « *La diminuzione dei casi di malaria non può attribuirsi alla cura preventiva.* Quel che si può dire con coscienza è che oggi la malaria si cura più energicamente, più prontamente, più durevolmente di prima ».

Per la Sicilia, ho trovato una breve nota, molto dimostrativa però, del Prof. GABBI, già a Messina, il quale volle, in paese eminentemente malarico istituire un campo di esperimento e di studio.

Per ragioni diverse soltanto in 47 individui potè attuare la profilassi colla dovuta regolarità... Se non che l'esperimento del GABBI appare essere stato di cura radicale o di *bonifica umana* perchè si svolse su individui che avevano precedentemente sofferto di infezione malarica. Sui detti 47 individui, ai quali fu fatta la regolare somministrazione della chinina si ebbero in 7 la febbre malarica, verificatasi (salvo che in un caso) in seguito a interruzione della cura; interruzione che in nessuno fu superiore a sei giorni nel periodo di tre mesi.

Questo esperimento parve degno di speciale nota anche perchè include la riprova della necessaria regolarità e continuità del trattamento chininico.

Passo oltre sulle notizie riguardanti la profilassi chimica in altre Provincie.

Fra gli esperimenti riguardanti collettività meritano posto d'onore per lo scrupolo, il rigore con cui vennero condotti quelli eseguiti dall'Ispettorato Generale delle Ferrovie dello Stato dei quali è dato conto in una serie di belle relazioni che potrebbero servire quale modello del genere. Quanto ai risultati di questi grandiosi esperimenti, mi limiterò a riportare una frase riassuntiva che figura in una delle ultime relazioni.

« Quanto a giudicare, si legge nella relazione sulla campagna antimalarica pel 1908, se la chinizzazione dei sani possa aver avuto influenza sulla morbilità e mortalità per malaria, oltre alle ragioni espresse come la nessuna garanzia che il chinino venga in realtà ingerito dai sani, si ritengono altresì insufficienti, per formulare un giudizio probativo, gli elementi statistici in possesso dell'Amministrazione. Allo stato attuale questo servizio sanitario inclina a credere che il successo ottenuto e dimostrato dalla diminuzione progressiva della morbilità e mortalità per malaria, nel nostro personale, *per la parte che*

spetta al chinino sia dovuta soprattutto alla larga somministrazione del prezioso farmaco nelle forme di malaria cronica ostacolando le recidive, e in tutte quelle forme lievi ambulatorie o latenti, che, senza assumere caratteri clinici apprezzabili, cedono all'azione di dosi moderate di chinino ».

Un'altro esempio interessante della incertezza dei risultati della profilassi, si ha nelle esperienze fatte dall'Ispettorato della Sanità Marittima a Taranto negli anni dal 1903 al 1906.

Nel primo anno gli individui esposti alla malaria e presi in osservazione furono divisi in due gruppi, all'uno dei quali si applicò il trattamento chininico preventivo, all'altro no. Fra i chininizzati nel primo anno si verificò il 5,48 per cento di casi di malaria, fra i non chininizzati fu colpito il 5,14 per cento.

Nel secondo anno il numero dei colpiti dall'infezione fu di 11,76 per cento per i chininizzati e di 8 per cento fra i non chininizzati.

Nel terzo anno in cui la profilassi chininica fu estesa a tutti gli individui indistintamente, essendo andata in vigore la legge sulla concessione gratuita del chinino per il trattamento preventivo, si ebbe l'8,89 per cento di colpiti di malaria.

Nell'anno successivo essendosi continuata la profilassi su tutta la popolazione militare, che era di 2022 persone, la percentuale dei colpiti fu ancora dell'8,4 per cento.

Come si vede le cifre dei colpiti da malaria nei due anni in cui la profilassi fu generalmente applicata a tutti, sarebbero state superiori a quelle verificatesi nei gruppi non chininizzati degli anni precedenti.

Senza ulteriormente insistere nel rimettere in linea i concreti risultati dei tentativi sin qui fatti, per applicare su larga scala individualmente e nelle collettività la chinizzazione preventiva dei sani a scopo di prevenire l'infezione malarica o di creare una così detta immunità terapeutica, sono ancora troppo incerti, se non in prevalenza negativi, perchè si possa ritenere giustificata la rigorosa applicazione a sensi della legge a tutti gli individui sani delle regioni dichiarate malariche. Si comprende quindi come su questo punto il relatore della Commissione suddetta On. BADALONI, abbia potuto formulare la conclusione seguente, che io accetto qui come l'ho accettata e sostenuta in seno alla Commissione medesima:

« Alla stregua dei fatti, la chininizzazione dei sani, quale è risultata dalle relazioni delle Commissioni di controllo, fu soprattutto nominale ed apparente.

E se dal passato vogliamo volgere uno sguardo verso l'avvenire, la possibilità che la profilassi qual'è praticata in un campo sperimentale e magari in determinate zone malariche sotto la eccezionale sor-

veglianza di Comitati, Ambulanze, Croce Rossa, gruppi di volontari (come avviene in qualche fortunata zona dell'Agro Romano), possa effettuarsi in tutta l'Italia malarica, è nell'ora che volge una possibilità troppo remota dalla realtà, per poter fare assegnamento sulla stessa ».

Ed ecco la conclusione a cui, con unanime voto, è pure arrivato il Consiglio Supremo di Sanità, dopo aver udita la relazione BADALONI: Il Consiglio Superiore di Sanità esprime il parere: « che la profilassi chininica non potendo essere considerata come mezzo generale di difesa contro la malaria, va subordinata alla gravezza del pericolo di contrarre l'infezione, alla possibilità di una certa disciplina come alla durata non eccessiva del trattamento ».

Per mio conto credo corrisponda alla verità altro commento. I risultati veramente grandi aventi il loro indice nella graduale e sorprendente diminuzione della mortalità e morbilità per malaria verificatasi in seguito alla promulgazione delle leggi sul Chinino dello Stato, sono essenzialmente da attribuirsi al fatto che le stesse leggi hanno diffuso e messo alla portata di tutti il chinino, introducendolo in tutte le famiglie per modo che ad ogni malessere, ad ogni inizio, infettivo fosse a ciascuno possibile opporre senza indugio l'azione benefica del farmaco. La legge ha così fatto della buona profilassi sociale, soprattutto perchè ha dato modo di curare prontamente, diffusamente e radicalmente la malaria in tutte le sue forme cliniche, ma rimane molto dubbio se i benefici effetti verificatisi su scala tanto grande, siano anche in piccola parte da attribuirsi ad azione veramente profilattica del chinino nei sani.

La più precisa dimostrazione di questo mio concetto è contenuta nell'ultima parte del mio tema, della quale devo ora occuparmi.

BONIFICA UMANA. — Il fondamentale concetto della bonifica umana – cura intensiva diretta a sopprimere completamente coi mezzi terapeutici opportunamente applicati tutti i germi malarici esistenti nel nostro organismo – è ragionevolmente scaturito dalla dimostrazione della natura parassitaria. E noi abbiamo già ricordato come fin dal nostro primo Congresso risicolo – quello di Novara – il Dott. DEL-BONO con tutta precisione – sebbene ancora mancasse il suffragio della pratica – ha parlato della bonifica umana come del mezzo migliore per combattere socialmente la malaria. Egli ebbe anzi la chiara visione della possibilità di arrivare con questo mezzo di lotta all'estinzione completa della malaria !

Gli studi successivi dei quali noi abbiamo seguìto l'evoluzione, hanno via via rinforzato l'idea della bonifica umana; non si potrebbe dire però che essa abbia presto ottenuto il diffuso riconoscimento cor-

rispondente al reale suo valore. Io stesso nel Congresso di Pavia, mi sono espresso col riserbo che per me è sempre legge quando non mi trovo in presenza di tutti i documenti dimostrativi. Ho ad ogni modo notato come il valore della bonifica si può facilmente comprendere quando si tenga conto dei noti mezzi di trasmissione della malaria e si consideri che ciascun individuo nel cui sangue si trovano germi di malaria, acuta o cronica, è da considerarsi quale un possibile focolaio di diffusione della malattia.

Con maggior decisione ho potuto esprimermi intorno al valore della bonifica in occasione della solenne apertura del Congresso per la fondazione di una Lega contro la malaria a Milano nell'ottobre 1909. Allora già in possesso dei risultati di appositi studi pratici in determinati campi di osservazione, ho potuto senza riserve affermare « che là, dove si provvede con rigore di metodo – specialmente nella così detta stagione interepidemica – alla cura intensiva radicale di tutti coloro che risultarono malarici, la malaria scompare fino a non riscontrarsi nel successivo anno neppure un solo caso di febbre malarica ». Questo, esclusa l'applicazione di altri metodi di lotta all'infuori della bonifica umana.

Nè riguardi delle provincie Lombarde, che hanno zone malariche più o meno estese, il solenne convegno di Milano, che dianzi ho ricordato, ha segnato l'inizio di una razionale intensificazione della lotta contro la malaria cogli intenti e coll'indirizzo che si compendiano nella parola, che ha ormai un significato convenzionale ben determinato, di *bonifica umana*.

Il piano di lotta allora intensificato, all'attuazione del quale non è mancato l'appoggio morale ed anche l'aiuto materiale della Direzione della Sanità, da parte nostra si è tradotto: nella costituzione di un Comitato Lombardo direttivo, creazione di una rete di accordi con un gran numero di medici di molte regioni malariche dell'Alta Italia, scelta oculata di una serie di medici coadiutori disseminati nelle principali regioni malariche, larga distribuzione di farmaco di maggior efficacia per la cura radicale della malaria, controllo di laboratorio di preparati di sangue fatti a scopo di diagnosi e a noi inviati dai coadiutori.

Ebbene, tutta quest'opera di sapiente organizzazione scientifica, pratica, della quale ben pochi han compreso e valutato l'intensità e l'efficacia, fu pensata, diretta e mantenuta viva nel corso di quattro anni, in virtù dell'ammirabile tenacia del compianto mio aiuto Prof. ADELCHI NEGRI.

Dopo avere pronunziato ora per la prima volta in questa esposizione il nome di ADELCHI NEGRI, morto nei primi mesi di quest'anno,

io non so proseguire senza rivolgere a Lui, che mi fu allievo, amico, compagno di lavoro, e che nella lotta contro la malaria ebbe parte di primo ordine, un pensiero di riverente affetto, di ammirazione e di riconoscenza.

Alla memoria di ADELCHI NEGRI, qui in questa solenne circostanza soprattutto un pensiero di riconoscenza io sento di dover rivolgere, non soltanto per la parte che Egli ebbe nella lotta contro la malaria e precisamente coll'indirizzo della bonifica umana, della quale opera dovrò dire ora, ma anche perchè Egli appartenne alla eletta schiera di studiosi che, nel periodo storico attuale, si sono imposti all'attenzione anche degli stranieri, i quali non di rado, dimentichi dello spirito di equità che nelle ricerche scientifiche dovrebbe sempre dominare sovrano, troppo facilmente si mostrano renitenti a riconoscere il merito delle cose nostre.

Considerando sinteticamente ADELCHI NEGRI dal punto di vista della Sua opera scientifica, Egli a noi si presenta come una delle figure caratteristiche della moderna êra di risorgimento scientifico dell'Italia. Di questa sapiente azione del NEGRI, sono splendidi documenti due pubblicazioni da Lui fatte col titolo di « Relazione sul valore della Bonifica Umana come mezzo di lotta contro la malaria ».

« La bonifica umana, Egli ha scritto nella prima di queste due pubblicazioni, ha avuto ed ha sostenitori in eminenti scienziati, ma non ha ancora trovato quella larga applicazione che sarebbe così feconda di risultati ».

Fu appunto per corroborare questo concetto con fatti nuovi raccolti con rigore di metodo e quindi incontrovertibili, che nella regione nostra, coll'appoggio della Direzione Generale della Sanità, io ed il NEGRI, abbiamo iniziata un'azione, gli intenti della quale vennero dal NEGRI così precisati: « Cura intensiva radicale del malarico e di tutti i malarici di una determinata zona nel periodo interepidemico al doppio scopo di evitare il manifestarsi delle forme recidive e di togliere in detta zona alle nuove generazioni di anofeli, all'inizio della stagione calda, la possibilità di infettarsi e di divenire il mezzo di diffusione della malattia ».

Nel 1908, l'anno a cui si riferisce la prima delle due accennate relazioni, la bonifica fu eseguita in 6 Comuni; però le cure a scopo di bonifica furono circoscritte alla popolazione di n. 29 cascinali o gruppi di abitazioni, venendo in essi intensivamente curati (bonificati) durante l'inverno, tutti gli individui che nella precedente stagione malarica avevano subìta l'infezione, e tutti gli individui sospetti di avere comunque un'infezione in corso; in totale n. 1908 persone.

Nel 1909 l'esperimento fu ripetuto su scala più vasta e precisamente in 13 Comuni comprendenti 64 cascinali o gruppi di abitazioni, e furono ivi bonificate 2794 persone. Così in questo esperimento come in quello dell'anno precedente, si trattò di stazioni sperimentali vicine a località malariche non bonificate, anzi alberganti numerosi casi di malaria, le quali uitime località avevano per di più colle prime molteplici e continui rapporti.

Il risultato di questi esperimenti non poteva assere più dimostrativo, più brillante. Si ottenne la scomparsa dei casi di malaria, in modo assoluto in alcune località; quasi assoluto in altre, ove però non era stato possibile evitare l'immigrazione da altri paesi infestati dall'infezione malarica.

In tutte queste regioni, nessun altro mezzo di lotta potè essere applicato all'infuori della bonifica umana.

Lo stesso Negri, così interpretava questi risultati: « Essi sono la espressione del duplice meccanismo d'azione della bonifica umana, che, da un lato, facendo sparire i focolai della diffusione della malattia, diminuisce il numero dei casi di malaria, coll'impedire le nuove infezioni; da un altro lato contribuisce a tale diminuzione perchè fa scomparire le recidive, che noi riconosciamo come tali fino ad una data epoca dell'anno, ma che non è improbabile rappresentino anche nel periodo epidemico la maggiore proporzione ».

Gli splendidi risultati in tal modo ottenuti, non potevano non far nascere il desiderio, non soltanto d'allargare sempre più il campo delle prove, ma di trasportare senz'altro la bonifica umana nel dominio della pratica sociale, applicandola, non più a circoscritti cascinali o gruppi di abitazioni, ma ad interi comuni, e se è possibile, ad intere regioni.

Calcoli di relativa precisione, anzi, autorizzavano a ritenere che in realtà la spesa non sarebbe stata di tale entità per cui si potesse dire trattarsi di aspirazione fantastica o nel dominio delle utopie. Negri spesso ripeteva, riferendosi a quei calcoli, di sentirsi sicuro che con sole duecentomila lire si potrebbe far scomparire la malaria in tutta l'Alta Italia.

Pur troppo l'attuazione di quel grandioso ideale, malgrado la relativa esiguità della somma preventivata, ha urtato contro l'insuperabile ostacolo finanziario, ad ogni modo negli anni 1910-1911, il Comitato Lombardo della Lega antimalarica, colle somme messe a disposizione dalla Direzione della Sanità, unite a quelle offerte da Enti morali e da privati, ha potuto seriamente affermarsi con una insperata entità d'azione, attuando la cura intensiva durante i mesi d'inverno, in 20 Comuni nel 1910, colla bonifica di circa 3259 persone; in 45 comuni nel 1911, avendo bonificate 4328 persone.

Tutta questa così grande ed efficace azione, ha potuto svolgersi, voglio ripeterlo, per merito di ADELCHI NEGRI ! Essa fu tanto più ammirabile in quanto che si è compiuta senza ostentazioni, senza atti diretti a richiamare l'attenzione del mondo, giacchè in questa – come nelle altre Sue opere – Egli non aveva che un obbjettivo; la scienza per l'umanità. Ed il successo fu raggiunto, tanto che il valore della bonifica umana, quale profilassi sociale contro la malaria, è ormai entrato nella coscienza non meno dei medici che delle popolazioni.

Io vorrei illustrare questo lato dell'opera di ADELCHI NEGRI con dati di fatto, che per aver sempre seguìto lo svolgimento dell'opera stessa, sono a mia conoscenza; ma su questo punto desidero valermi non delle parole mie, ma di quelle di una schiera di medici che della campagna antimalarica, organizzata e sostenuta dal NEGRI, furono efficaci collaboratori.

Trattasi di una serie di scritti che, in occasioni diverse, da località svariate, e lontane le une dalle altre, i medici condotti hanno indirizzato al NEGRI per comunicargli i risultati delle cure intensive da essi attuate ed il loro pensiero sul valore della bonifica.

Sono parecchie decine le lettere o cartoline da me avute sott'occhio; s'intende però che di tali documenti io mi limiterò a riprodurre poche frasi prese a caso.

1º) Dott. CAUZZI (Sesto Cremonese) « .... mercè la bonifica umana, in breve volgere di anni la malaria è destinata a scomparire dai nostri Comuni. Ne sono chiara ed inconfutabile dimostrazione i pochissimi casi verificatisi in questi due ultimi anni, in confronto dei numerosissimi delle annate precedenti, quando cioè non s'era iniziata la bonifica umana, alla quale unicamente deve attribuirsi il miglioramento ottenuto, mancando ogni altro fattore che localmente possa avere contribuito a diminuire le cause della malaria ».

2º) Dott. LAVEZZI (Landriano) «..... Continuando oculatamente la bonifica umana, la malaria deve scomparire da Landriano ».

3º) Dott. BERTOLINI (Zinasco) « ..... Dacchè sono medico condotto a Zinasco (e sono 20 anni) non si ebbe mai anno alcuno in cui l'epidemia malarica si sia svolta in modo così meravigliosamente mite come in questo anno 1911. È da notarsi sovrattutto che questa benignità delle epidemie malariche è andata accentuandosi di anno in anno da quando fu fortunatamente applicata in questo riparto medico la cura antimalarica preepidemica. La bonifica umana quindi, almeno nelle regioni nostre, deve essere la cura di elezione contro la malaria ».

4º) Dott. VELASCO (Langosco) « La bonifica umana è il mezzo più razionale ed efficace per combattere e vincere la malaria ».

5°) Dott. GANDINI (Cozzo) « La bonifica umana è il metodo migliore e di indiscutibile valore nella lotta contro la malaria ».

6°) Dott. GIBELLI (Inverno) « .... la bontà e sicura efficacia del metodo della bonifica umana sono incontestabili ».

7°) Dott. DAZZI (Sermide) « Superiore ad ogni aspettativa ».

8°) Dott. BELFANTI (San Giorgio di Mantova) « .... la bonifica umana fu di una efficacia sorprendente e se ripetuta nell'anno venturo (1912) il sottoscritto è sicuro che il numero dei malarici sarà ridotto a zero ».

9°) Dott. LANZA (Chiaravalle) « .... In conclusione, la bonifica umana anche limitata a pochi comuni, ha ridotto a poche decine i casi che prima erano a centinaia, sebbene si tratti di una regione ove evvi una continua immigrazione dal Basso Lodigiano, zona non bonificata ».

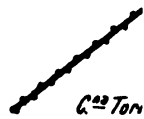
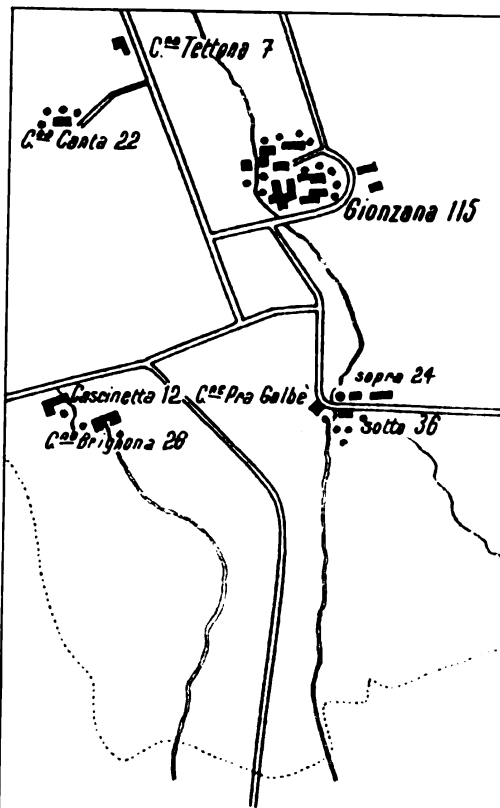
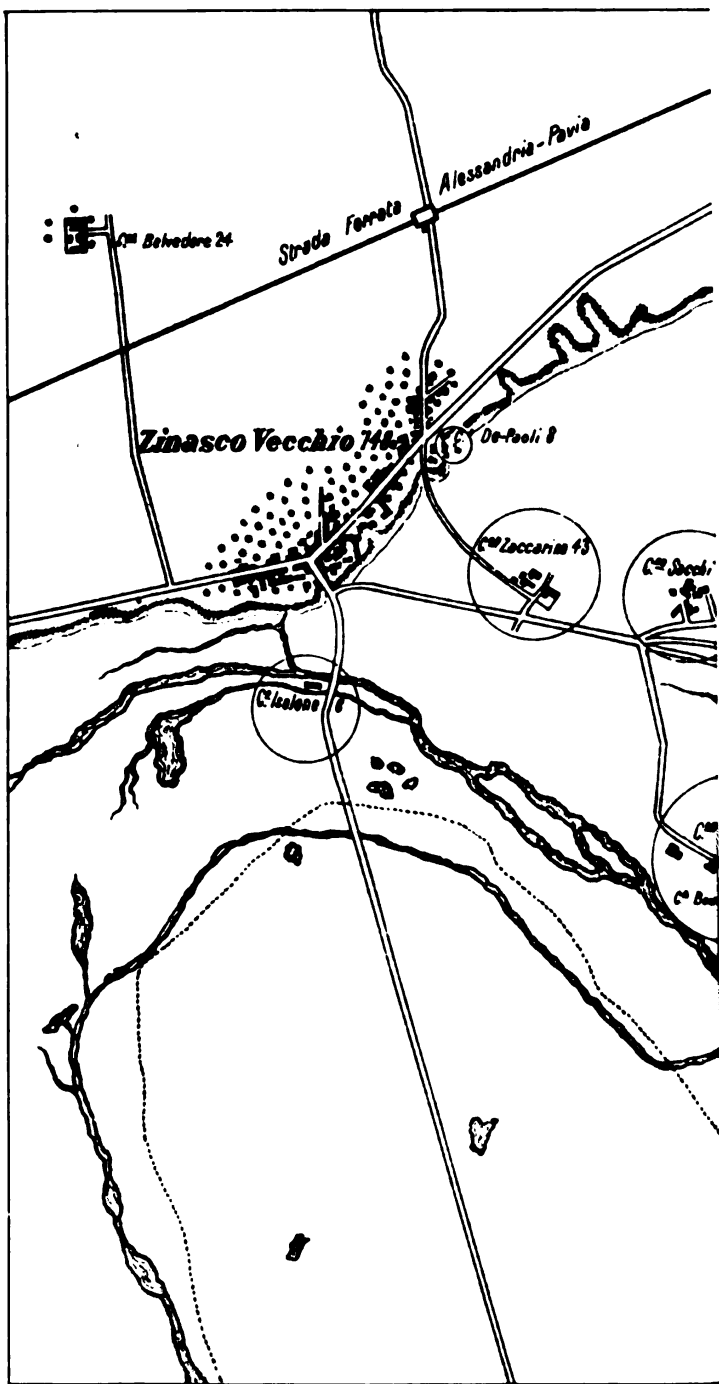
10°) Dott. DOLCINI (Orio Litta) « Il risultato delle cure cogli intenti della bonifica fu ottimo e più che soddisfacente ».

11°) Il Dott. PIETRO BERETTA (Carbonara) a me direttamente ha così manifestato il suo pensiero: « il metodo di lotta contro la malaria rappresentato dalla bonifica umana, include la soluzione del problema riguardante la generale estinzione di questa malattia.

« Nella mia condotta ogni anno io dovevo curare da 100 a 200 casi di febbre di malaria; nell'anno passato, dopo tre anni di cura nel periodo interepidemico nei mesi di inverno, i casi di malaria non furono in numero maggiori di 8 o 10 ».

Pel 1912 le gloriose vicende che stanno svolgendosi, che mentre avviano l'Italia a nuovi destini, segneranno nella sua storia l'inizio d'una nuova èra d'elevazione avendo imposto al Governo le più rigide economie in tutti i rami amministrativi, il contributo della Direzione della Sanità per la lotta antimalarica è mancato. Per non lasciar cadere la campagna avviata col successo che ho qui documentato, abbiamo dovuto interrogare i medici, precedentemente designati quali coadiutori, se erano disposti a continuare la loro opera malgrado la soppressione del piccolo assegno. Le risposte non avrebbero potuto essere nè più concordi, nè più entusiastiche, in senso affermativo.

Le calde espressioni che i medici designati per la applicazione della cura intensiva, cogli intenti della bonifica umana, hanno indirizzato al NEGRI, ed anche a me, io le ho rivedute con emozione profonda. Nel loro insieme, a parte il significato patriottico e filantropico esse hanno il valore di un inno, così all'opera del NEGRI, come all'intrinseco valore della bonifica umana, quale metodo di lotta contro la malaria.

C.na Tettona 7
C.na Canta 22
Gionzana 115
sopra 24
Cascinetta 12
C.na Pra Galbè
Sotto 36
C.na Brignona 28
C.na Tor

Scala 1 25000

A commento sintetico di questa esposizione, io voglio qui riportare la semplice conclusione a cui lo stesso NEGRI è venuto nella seconda delle sue speciali pubblicazioni sulla bonifica: « Dopo questo esame e questi raffronti si deve concludere che la *bonifica umana è nella lotta contro la malaria un metodo di indiscutibile eccezionale valore* ».

E pur voglio riportare la considerazione che, col caratteristico Suo riserbo, egli ha voluto aggiungere: « Ciò ha un valore ormai assodato per l'Italia settentrionale; non vi è però nessun motivo per negare, prima di aver istituito esperimenti ampi e rigorosi, che la bonifica umana – intensificata in rapporto alla gravità dell'infezione e sussidiata da altri provvedimenti che non devono essere soltanto di indole igienica – non possa estendersi con notevoli vantaggi anche ad altre regioni ben più intensamente colpite. Dai tentativi finora eseguiti è lecito anzi trarre i migliori auspicî ».

* * *

Se in conformità dei fondamentali concetti che, con logica rigorosa, andarono svolgendosi nella successione dei nostri Congressi risicoli, io mi sono studiato di mettere nella luce giusta, la così detta *bonifica umana*, che rappresenta soltanto uno dei mezzi di lotta contro la malaria, questo non vuol dire che io abbia voluto racchiudermi in un esclusivismo che sarebbe del tutto irragionevole perchè in contraddizione coi principî fondamentali di scienza sempre da me professati. Questa limitazione io mi sono imposta, sia perchè parvemi doveroso tenermi nei limiti del tema a me proposto, sia perchè dal punto di vista della pratica, la bonifica umana a me è apparsa come il mezzo di sicuro ed immediato successo. Basterà in proposito ricordare come colla sola bonifica, escluso ogni altro mezzo di lotta, si è potuto ottenere, ove l'assoluta, ove la quasi assoluta estinzione della malaria, non soltanto in circoscritte località, ma anche in zone abbastanza estese.

Del resto questa limitazione è espressione di una norma fondamentale d'azione, che, a mio avviso, dovrebbe valere quale norma generale di fronte ai più gravi e più complessi problemi di scienza e della vita. Il prendere di fronte nella loro complessità tutti gli argomenti di studio, il più delle volte equivale a condannare l'azione nostra ad un insuccesso; mentre, collo scomporre i complessi problemi nei loro elementi, per poterli isolatamente prendere in considerazione, può dar modo di affrontarli con mezzi adeguati e con sicurezza di successo.

Ovvie considerazioni di tempo mi vietano di fare qui una esposizione un po' analitica di tutti i mezzi di lotta contro la malaria, di

cui al di fuori della bonifica umana, noi possiamo disporre. Su questo punto mi limito ad alcune note che solo mirano a richiamare l'attenzione sulla possibilità di taluni provvedimenti.

* * *

In diretto rapporto colla dottrina anofelica, uno dei punti presto considerati dagli igienisti è quello della distruzione degli anofeli in qualcuna delle fasi della loro vita.

L'argomento fu già considerato con criterî pratici dal Dott. Del-Bono al Congresso di Novara, e già si è accennato ad una serie di sostanze supposte capaci di uccidere o almeno di arrestare lo sviluppo delle larve degli anofeli; si è in proposito parlato del solfato ammonico, del perfosfato, della creolina di alcune sostanze coloranti aniliniche, del petrolio.

Il solo petrolio ha resistito alla prova e pare sia stato adoperato con reale successo, anche su larga scala. Questo, ad esempio, è avvenuto nelle immense estensioni di terreno ove si sta scavando il canale di comunicazione, il canale del Panama, tra l'Oceano Atlantico ed il Pacifico.

Un testimonio oculare di quanto è stato fatto per bonificare quei terreni, non si è peritato ad affermare « che quest'olio minerale fu il vero pioniere della civiltà in quei paesi ». « In un solo anno, egli ha riferito, per distruggere i *mosquitos* (anopheles e stegomie) vennero consumati ben 9 milioni di litri di petrolio! A illustrazione del successo egli però nota che mentre ancora 20 anni or sono, l'istmo era una landa quasi completamente deserta dove la natura tutto aveva messo in opera per ostacolare l'avanzarsi del genio umano, ora negli stessi terreni esistono ameni villaggi, villini, ospedali con impianti che farebbero invidia a più di una grande città europea! Ivi potrebbe ora pur sorgere, ha aggiunto il testimonio oculare di colà, una stazione climatica! »

Questi successi del petrolio, parmi potrebbero invogliare i nostri igienisti e le nostre Società agricole ad incoraggiare anche fra noi degli esperimenti su vasta scala.

* * *

Bonifica agraria o bonifica idraulica. — Io ho sempre affrontato timidamente questa parte così fondamentale del problema per quanto essa includa una profilassi veramente radicale e permanente della malaria. Io ho anzi dichiarato lo sconforto che provavo nella contemplazione del problema medesimo tanto esso m'appariva gran-

dioso e sproporzionato ai mezzi di cui finora abbiamo potuto disporre. In proposito mi limitavo ad esprimere il voto che le leggi promulgate per la bonifica delle terre non continuino a rimanere lettera morta! Da questo punto di vista, aggiungevo, nessuna azione stimolatrice dell'opera del Governo poteva dirsi superflua.

Una così illimitata esitazione ed una così grande timidezza, non mi sembra più giustificata. Ormai possiamo e dobbiamo osare di più.

È colla più grande soddisfazione che io rilevo come ne' riguardi delle opere di grande bonifica, l'azione del Governo vada sempre più intensificandosi, questo ben s'intende in rapporto colle migliorate condizioni del bilancio di Stato. È di recente data la notizia che in base alla legge 20 giugno 1912 il Ministro dei L. P. ha firmato il decreto per opere di bonifica nella regione veneta colla spesa di circa 3 milioni; verranno prosciugati oltre 5 mila ettari di terreno che saranno così ridonati a piena fertilità.

Pur di recente data è l'annuncio che la Commissione per le bonifiche si riunirà prossimamente in seduta plenaria, presieduta dal Ministro SACCHI, il quale renderà conto dei lavori compiuti e degli altri da compiersi.

Nell'indirizzo delle grandi bonifiche, il Governo è quindi avviato all'azione più energica comportata dalle condizioni del nostro bilancio.

Da parte nostra però credo che soprattutto importi insistere sulla necessità dei lavori di piccola bonifica, di risanamento locale; lavori così spesso trascurati – anche dalle autorità sanitarie locali, che avrebbero modo e dovere di provvedere a termini di legge – per fare luogo ad opere più grandiose che esigono immenso dispendio, o che spesso sono di minore utilità per l'igiene.

Distruggere specchi d'acqua, regolare argini, pianeggiare vallicole, correggere in una parola l'abito palustre dei luoghi, ecc., tutte opere che importano spese miti, mentre sono di sommo beneficio, e che dovrebbero essere incoraggiate, diffuse ed attuate non di rado a preferenza di imprese più vaste e meno sicure nei loro effetti profilattici.

* * *

Se in vari punti di questa stessa mia relazione io ho ben rilevato l'eccellenza delle nostre leggi sanitarie in generale e in particolar modo di quelle sulla malaria, questo non vuol dire che tutte le disposizioni che in tali leggi figurano, debbano, senza eccezione, essere giudicate inappuntabili. Una così assoluta perfezione non può essere cosa umana.

Noi dobbiamo invece riconoscere che alla stregua dell'esperienza, mentre si sono rilevate talune lacune, sono pure apparse talune imperfezioni che meritano di essere rilevate e corrette.

È precisamente collo scopo di richiamare l'attenzione anche del Governo su taluni provvedimenti che potrebbero rimediare, almeno in parte, a quelle che ho voluto chiamare imperfezioni o lacune, che faccio qui seguire alcuni appunti ai quali appositamente ha dato forma sintetica, quasi burocratica, affinchè meglio ne apparisca il carattere pratico:

1°) È necessario assicurare nel miglior modo la somministrazione gratuita del Chinino agli aventi diritto.

Spesso i Comuni per un malinteso concetto di economie, stanziano in bilancio fondi esigui per l'acquisto del farmaco, e non ne fanno una adeguata distribuzione per non aggravare troppo le finanze comunali. E ciò perchè, date le difficoltà della formazione dei ruoli di rimborso da parte dei proprietari dei fondi situati in zona malarica, molti comuni non hanno compilato tali ruoli; nessuno rimborsa, e la spesa del chinino grava completamente sul bilancio comunale.

Occorre studiare se non torni più utile provincializzare il servizio di acquisto e distribuzione del chinino, o se non convenga meglio arrivare a criteri più pratici circa il modo di compilare il ruolo di rimborso da parte dei proprietari.

2°) È necessario imperniare esclusivamente sugli organi normali dell'Amministrazione sanitaria, la vigilanza sulla lotta contro la malaria.

Il personale sanitario è oggi notevolmente aumentato colla istituzione degli Ispettori medici compartimentali e dei medici provinciali aggiunti, quindi la vigilanza può essere, dagli organi governativi, esercitata in modo completo.

Utile può riuscire l'istituzione di Commissioni provinciali contro la malaria a somiglianza di quanto si è fatto per la lotta contro la pellagra. Esse potrebbero portare utile contributo di proposte pratiche; i componenti tali Commissioni dovrebbero essere, però, di nomina ministeriale e scelti tra le persone di sicura competenza in materia, e non chiamati a far parte di esse, soltanto in virtù di cariche ricoperte nella provincia.

3°) A cura del Ministero dell'Interno dovrebbe essere ripartita ogni anno tra le Prefetture una gran parte degli utili netti dell'Azienda del Chinino di Stato, per modo che le Prefetture stesse potessero aiutare ed incoraggiare l'adozione di mezzi pratici per raggiungere il maggior utile nella lotta contro la malaria, quali: gli ambulatori per la distribuzione del chinino, le condotte mediche interinali (ove il servizio

sanitario risulti deficiente specialmente nelle campagne e durante i grandi lavori agricoli), le stazioni di distribuzione del chinino lungo le grandi vie di passaggio dei lavoratori nomadi...... ecc.....

4°) Revisione delle delimitazioni delle zone malariche, seguendo una maggior uniformità nei criteri per la dichiarazione della esistenza dell'endemia palustre.

5°) Stabilire in quali condizioni debba essere obbligatoria l'adozione di provvedimenti contro la penetrazione degli insetti aerei nelle abitazioni e vedere fino a qual punto sia possibile incoraggiare le piccole bonifiche agricole o l'adozione di altri provvedimenti atti ad impedire lo sviluppo delle zanzare.

* * *

Il programma d'azione che, anche al di fuori della bonifica umana, io sono venuto sin qui prospettando nelle sue più grandi linee, per quanto in forma di programma minimo, appare ancora assai vasto e complesso. Esso, ad ogni modo, non offre il carattere di lontana irraggiungibile utopia di cui fin ad un'epoca a noi vicina si è parlato; l'assoluta estinzione della malaria, almeno nei paesi nostri, ormai rappresenta una meta verso la quale possiamo camminare colla sicurezza di poterla raggiungere!

Ma poichè noi non dobbiamo cadere in quell'ottimismo che si traduce nel mascherare le difficoltà o nel chiudere gli occhi di fronte ad esse, mentre di tutte le difficoltà noi dobbiamo procurarci la chiara visione per poterle affrontare con mezzi adeguati, è necessario che noi riconosciamo che il problema stesso, se noi lo consideriamo non nei soli riguardi delle regioni nostre, dove, almeno in alcune località, abbiamo potuto assistere alla graduale scomparsa della malaria, ma per tutta l'Italia, è ancora assai grave!

Basti dire che, malgrado la continua, progressiva, rapida diminuzione, la mortalità per la malaria è ancora attorno ai 100 per milione di abitanti all'anno, mentre nel 1891 arrivò ai 559 per milione all'anno.

Ora, il redimere completamente l'Italia dalla malaria, suscitare, coordinare, disciplinare a questo fine le operosità, i mezzi, le energie di cui, allo Stato, alla nostra organizzazione sanitaria, alle amministrazioni, ai privati cittadini è dato valersi nella lotta contro questo flagello, che, voglio ripeterlo, ogni anno ancora miete migliaia d ivittime e prepara il decadimento della vigoria fisica di tanta parte della nostra popolazione, pur oggi rappresenta uno dei più grandi scopi che possa arridere al pensiero e all'opera dei medici, degli igienisti, degli amministratori pubblici, degli uomini di Stato.

Però fino ad ora, pur avendo noi serbata la più rigida fede a questo programma d'azione, al quale non mancammo di dedicare le migliori nostre energie, e malgrado l'opera del Governo che fu saggia, illuminata, ispirata ai più elevati intenti di progresso, non può dirsi che nella popolazione nostra siasi affermata quella intima coscienza igienica dalla quale può derivare, se non l'entusiasmo, un fermo intendimento d'azione. Per tacere di taluni isolati, ma non meno mortificanti esempi di reazione, pur troppo si deve riconoscere che la nota più diffusa è quella di un più o meno accentuato scetticismo, anche nei riguardi delle migliori nostre norme igieniche !

Forse anche da parte nostra non si è fatto opera abbastanza energica per creare una migliore coscienza igienica, che poi si identifica coll'elevazione civile ed economica della popolazione.

Per la cessazione di questo stato di cose, noi dobbiamo ora adoperarci con rinnovata energia, con più assoluta concordia !

I gloriosi eventi ai quali nel corso di quest'anno noi abbiamo avuto la fortuna di assistere, eventi che insieme al vantaggio grande di aver elevato il prestigio del nostro Paese nel campo internazionale, ci han pur dato quello, ben maggiore, della più alta coscienza di sè che il Paese ha acquistata e della cementazione del sentimento unitario nazionale, crea per noi nuovi doveri, più elevate responsabilità... Dopo che il nostro esercito, coi meravigliosi suoi eroismi collettivi ed individuali ha così splendidamente compiuto il proprio dovere – dando all'Italia e la nuova coscienza e l'elevato prestigio – noi che ci arroghiamo il vanto di appartenere alle classi dirigenti, dobbiamo sentire il dovere di affrontare più coraggiosamente, più energicamente i problemi della vita civile...

Nessuna opera, oltre quella della rigenerazione igienica diffusa e della progressiva elevazione economica ed intellettuale delle nostre popolazioni, sarà più degna della rinnovata coscienza e del nuovo pensiero della nuovissima Italia.